



ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С ДЕКАБРЯ 2002 ГОДА, ВЫХОДИТ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

Учредитель	ООО «ДИАГНОСТИКА И ВАКЦИНЫ»
Соучредитель	Ассоциация педиатров-инфекционистов
Издатель	ООО «ДИАГНОСТИКА И ВАКЦИНЫ»
Главный редактор	В. Ф. Учайкин — академик РАН, д.м.н., профессор
Заместитель главного редактора	О. В. Шамшева — д.м.н., профессор
Научный редактор	Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор
Ответственный редактор	О. В. Молочкова — к.м.н., доцент

РЕДКОЛЛЕГИЯ

D. Averbuch — MD, Jerusalem, Israel	Г. П. Мартынова — д.м.н., профессор, Красноярск
В. А. Анохин — д.м.н., профессор, Казань	В. А. Матвеев — д.м.н., профессор, Витебск, Беларусь
В. Ф. Баликин — д.м.н., профессор, Иваново	Е. В. Михайлова — д.м.н., профессор, Саратов
Р. Х. Бегайдарова — д.м.н., профессор, Караганда, Казахстан	О. В. Молочкова — к.м.н., доцент, Москва
С. М. Безроднова — д.м.н., профессор, Ставрополь	В. П. Молочный — д.м.н., профессор, Хабаровск
Б. М. Блохин — д.м.н., профессор, Москва	Д. Ю. Овсянников — д.м.н., Москва
А. Г. Боковой — д.м.н., профессор, Москва	Н. В. Полунина — чл.- корр. акад. РАН, д.м.н., профессор, Москва
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel	И. В. Полеско — д.м.н., профессор, Москва
А. В. Гордеев — д.м.н., профессор, Владивосток	М. С. Савенкова — д.м.н., профессор, Москва
А. В. Горелов — чл.- корр. акад. РАН, д.м.н., профессор, Москва	И. Г. Ситников — д.м.н., профессор, Ярославль
Л. И. Ильенко — д.м.н., профессор, Москва	Э. Н. Симованьян — д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону
Т. А. Даминов — академик АНРУ, д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан	Н. В. Скрипченко — д.м.н., профессор, С.-Петербург
О. К. Киселевич — к.м.н., доцент, Москва	В. Н. Тимченко — д.м.н., профессор, С.-Петербург
О. В. Кладова — д.м.н., профессор, Москва	Л. Н. Туйчиев — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
И. Е. Колтунов — д.м.н., профессор, Москва	V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
А. А. Корсунский — д.м.н., профессор, Москва	В. Ф. Учайкин — академик РАН, д.м.н., профессор, Москва
Л. В. Крамарь — д.м.н., профессор, Волгоград	Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор, Москва
В. В. Краснов — д.м.н., профессор, Нижний Новгород	Г. А. Харченко — д.м.н., профессор, Астрахань
Л. А. Литяева — д.м.н., профессор, Оренбург	Т. А. Чеботарева — д.м.н., профессор, Москва
Ю. В. Лобзин — академик РАН, д.м.н., профессор, С.-Петербург	С. Г. Чешик — д.м.н., профессор, Москва
Л. Н. Мазанкова — д.м.н., профессор, Москва	О. В. Шамшева — д.м.н., профессор, Москва

Директор по рекламе О. В. Шамшева, тел.: +7(499) 236-25-51

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Адрес редакции: 123317, Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9, 6 корпус, 5 и/о,
кафедра инфекционных болезней у детей РНИМУ. Редакция журнала «Детские инфекции».
Тел./факс +7(499) 256-60-26 definf.elpub.ru
E-mail: ci-journal@mail.ru; ch-infection@mail.ru

Журнал «Детские инфекции» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Регистрационный номер ПИ № 77-7285 от 19.02.2001 г.

Журнал «Детские инфекции» является рецензируемым изданием и внесен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

**Подписку можно оформить через каталог «Роспечать»:
82163 — полугодовая подписка, 20002 — годовая подписка**

Отпечатано в типографии «ВИССЛА ПРЕСС», 115088, г. Москва, ул. Новоостاپовская, д. 10.

Подписано в печать 20.09.2019 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая статья

- Н. О. Кувардина, Ф. С. Харламова, И. В. Полеско, О. В. Шамшева, О. С. Остапущенко.
Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей 5

Оригинальные статьи

- О. И. Климова, Н. В. Гончар, Ю. В. Лобзин, Л. А. Алексеева, Н. Е. Монахова. Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей 11
- В. В. Косенчук, Т. Н. Рыбалкина, Р. Е. Бошнян, Н. В. Каражас, М. Н. Корниенко, П. А. Веселовский, М. Ю. Лысенкова, М. С. Савенкова, М. Ю. Иванова. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций 17
- Я. И. Жаков, Е. Е. Минина, Л. В. Медведева. Профилактическая эффективность препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b при бронхиальной астме у детей 25
- Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова. Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей Астраханской области 31
- Л. А. Литяева, О. В. Ковалёва. Влияние герпесвирусов на антенатальное программирование здоровья детей 37

Вакцинопрофилактика

- Н. С. Карнаева, Л. У. Улуханова, А. Г. Гаджимирзаева, С. Г. Агаева.
Основные аспекты иммунопрофилактики инфекционных болезней в Республике Дагестан 42

Обзор литературы

- Н. В. Холоднова, Л. Н. Мазанкова, А. А. Вольтер, И. Е. Турина.
Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции 46

В помощь практическому врачу

- Т. Л. Успенская, Т. В. Виноградова, С. Л. Ипатова, Е. П. Ситникова, Д. С. Касаткин.
Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS-синдром): мировая практика и клиническое наблюдение 53
- А. Л. Салова, О. Г. Челнокова, Л. И. Мозжухина, Т. А. Когут. Инфицирование микобактериями туберкулеза и развитие стеноза гортани у детей — есть ли взаимосвязь? 57
- О. В. Кладова, А. Е. Анджель, Ю. В. Компаниец, Н. Л. Гришкевич.
К вопросу дифференциальной диагностики листериоза 61

Случай из практики

- А. Л. Россина, С. Б. Чуелов, А. А. Корсунский, О. А. Кащенко, И. Г. Любезнова, А.Е. Атапина,
О. А. Долгушина, А.В. Тебеньков, О. В. Шамшева. Ульцерогландулярная форма туляремии 67



CHILDREN'S INFECTIONS

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002, THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

FOUNDER	LLC «DIAGNOSTICS and VACCINES»
CO-FOUNDER	Association of Pediatricians infectionists
PUBLISHER	LLC «DIAGNOSTICS and VACCINES»
HEAD EDITOR	V. F. Uchaikin — Academician of RAS, MD, Professor
DEPUTY HEAD EDITOR	O. V. Shamsheva — MD, Professor
SCIENTIFIC EDITOR	F. S. Harlamova — MD, Professor
MANAGING EDITOR	O. V. Molochkova — PhD, Associate Professor

EDITORIAL BOARD

D. Averbuch — MD, Jerusalem, Israel	G. P. Martynova — MD, Professor, Krasnoyarsk
V. A. Anokhin — MD, Professor, Kazan	V. A. Matveev — MD, Professor, Vitebsk, Belarus
V. F. Balikin — MD, Professor, Ivanovo	E. V. Mikhailova — MD, Professor, Saratov
R. Kh. Begaydarova — MD, Professor, Karaganda, Kazakhstan	O. V. Molochkova — PhD, Associate Professor, Moscow
S. M. Bezrodnova — MD, Professor, Stavropol	V. P. Molochniy — MD, Professor, Khabarovsk
B. M. Blokhin — MD, Professor, Moscow	D. Yu. Ovsyannikov — MD, Moscow
A. G. Bokovoy — MD, Professor, Moscow	N. V. Polunina — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel	I. V. Polesko — MD, Professor, Moscow
A. V. Gordeets — MD, Professor, Vladivostok	M. S. Savenkova — MD, Professor, Moscow
A. V. Gorelov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow	I. G. Sitnikov — MD, Professor, Yaroslavl
L. I. Ilienko — MD, Professor, Moscow	E. N. Simovanyan — MD, Professor, Rostov-on-Don
T. A. Daminov — Academician of the ASRU, MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan	N. V. Scripchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
O. K. Kiselevich — PhD, Associate Professor, Moscow	V. N. Timchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
O. V. Kladova — MD, Professor, Moscow	L. N. Tychiev — MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan
I. E. Koltunov — MD, Professor, Moscow	V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
A. A. Korsunskiy — MD, Professor, Moscow	V. F. Uchaikin — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
L. V. Kramar — MD, Professor, Volgograd	F. S. Kharlamova — MD, Professor, Moscow
V. V. Krasnov — MD, Professor, Nizhny Novgorod	G. A. Harchenko — MD, Professor, Astrakhan
L. A. Lityaeva — MD, Professor, Orenburg	T. A. Chebotareva — MD, Professor, Moscow
Y. V. Lobzin — Academician of RAS, MD, Professor, St.-Peterburg	S. G. Cheshik — MD, Professor, Moscow
L. N. Mazankova — MD, Professor, Moscow	O. V. Shamsheva — MD, Professor, Moscow

ADVERTISING DIRECTOR O. V. Shamsheva, tel.: +7(499) 236-25-51

Editorial address: 123317, Moscow, Shmitovskiy proezd, 29, CMCH № 9, Building 6

Department of Infectious Diseases in Children. Editorial Board «Children Infections»

Tel. / Fax +7(499) 256-60-26 detinf.elpub.ru

E-mail: ci-journal@mail.ru; ch-infection@mail.ru

Journal «Children Infections» is registered in the Ministry of Russian Federation for Press, Broadcasting and Mass Communications. Registration number ПИ № 77-7285 from 19.02.2001

Signed in print 20.09.2019

Circulation 3000 copies

CONTENT

EDITORIAL ARTICLE

- H. O. Kuvardina, F. S. Kharlamova, I. V. Polesko, O. V. Shamsheva, O. S. Ostapuschenko.
The role of mixed Mycoplasma and Herpesvirus infections in case of skin lesions in children 5

ORIGINAL ARTICLES

- O. I. Klimova, N. V. Gonchar, Yu. V. Lobzin, L. A. Alekseeva, N. E. Monakhova.
Features of the cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children 11
- V. V. Kosenchuk, T. N. Rybalkina, R. E. Boshyan, N. V. Karazhas, M. N. Kornienko,
P. A. Veselovsky, M. Yu. Lysenkova, M. S. Savenkova, M. Yu. Ivanova.
The role of opportunistic pathogens as etiological agents of intrauterine infections 17
- Y. I. Zhakov, E. E. Minina, L. V. Medvedeva.
The prophylactic efficacy of a recombinant interferon alfa-2b drug in children with bronchial asthma 25
- G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova.
Clinical and epidemiological features of the Measles in children of the Astrakhan region 31
- L. A. Lityaeva, O. V. Kovaleva.
The effect of herpes viruses on antenatal programming of children's health 37

VACCINATION

- N. S. Karnayeva, L. U. Ulukhanova, A. G. Gadzhimirzaeva, S. G. Agaeva.
The main aspects of the immunoprophylaxis of infectious diseases in the Republic of Dagestan 42

REVIEW OF THE LITERATURE

- N. V. Kholodnova, L. N. Mazankova, A. A. Volter, I. E. Turina.
The modern view of congenital Cytomegalovirus infection 46

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- T. L. Uspenskaya, T. V. Vinogradova, S. L. Ipatova, E. P. Sitnikova, D. S. Kasatkin.
Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with Streptococcal infection
(PANDAS syndrome): real-world practice and clinical case 53
- A. L. Salova, O. G. Chelnokova, L. I. Mozhukhina, T. A. Kogut.
Mycobacterium tuberculosis Infection and the development of laryngeal stenosis in children —
is there a relationship? 57
- O. V. Kládova, A. E. Andzhel, Yu. V. Kompaniets, 2 N. L. Grishkevich.
To the issue of differential diagnosis of listeriosis 61

CASE REPORT

- A. L. Rossina, S. B. Chuelov, A. A. Korsunskiy, O. A. Kaschenko, I. G. Lyubeznova,
A. E. Atapina, O. A. Dolgushina, A.V. Tebenkov, O. V. Shamsheva. Ulceroglandular form of Tularemia 67

Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей

¹Н. О. КУВАРДИНА, ¹Ф. С. ХАРЛАМОВА, ¹И. В. ПОЛЕСКО, ¹О. В. ШАМШЕВА, ²О. С. ОСТАПУЩЕНКО

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

²Многопрофильная клиника «ВЭССЭЛ КЛИНИК», Москва, Россия

Многочисленные литературные данные указывают на роль микоплазменной инфекции в развитии внеpulmonary поражений различных органов и систем, в том числе и кожи. Герпесвирусная и микоплазменная инфекции могут являться триггером в развитии иммуно-опосредованных воспалительных реакций кожи и слизистых оболочек — многоформной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, везикулярного пустулезного дерматоза — синдрома Снеддона-Уилкинсона и др.

С целью изучения частоты и характера кожных поражений при микоплазмозе, сочетанном с герпесвирусной инфекцией, наблюдалось 45 больных в возрасте от 3 до 15 лет жизни.

Проведенное комплексное клинико-лабораторное исследование выявило у 27 больных кожные поражения, ассоциированные с текущей микоплазменной и герпесвирусной инфекциями. Так, многоформная экссудативная эритема в варианте малой формы диагностирована у 13 больных, кожный васкулит — у 4, геморрагическая пурпура — у 3, уртикарная сыпь — у 3, узловатая эритема — у 2, мукозит — у 2 детей. У 18 детей установлена сочетанная микоплазменная и герпесвирусная инфекции. У 9 детей выявлена моно инфекция (у 5 — герпесвирусная и у 4 — микоплазменная).

У всех наблюдаемых больных обнаруживались антитела к антигенам гладкой мускулатуры в титрах от 1:80 до 1:160 (при норме 1:40) и у подавляющего большинства (у 24 больных) — антитела к антигенам эндотелия сосудов в титрах от 1:80 до 1:320 (при норме 1:40). Уплотнение комплекса интима-медиа выявлено у 6 больных с моноинфекцией и у 16 больных с сочетанной инфекцией, по данным ультразвукового дуплексного сканирования сосудов брахиоцефального отдела.

Таким образом, при различных иммуно-воспалительных, аллергических заболеваниях кожи необходимо обследование на инфекции, в частности, микоплазменную и герпесвирусные, для оптимизации терапии.

Ключевые слова: *Mycoplasma*, микоплазмоз, микоплазменная инфекция, герпесвирусная инфекция, поражение кожи, многоформная экссудативная эритема, дети

The role of mixed *Mycoplasma* and Herpesvirus infections in case of skin lesions in children

¹N. O. Kuvardina, ¹F. S. Kharlamova, ¹I. V. Polesko, ¹O. V. Shamsheva, ²O. S. Ostapuschenko

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Multidisciplinary clinic «VESSEL CLINIC», Moscow, Russia

Numerous literature data show the role of mycoplasma infection in the development of non-respiratory lesions of various organs and systems, including the skin. Herpesvirus and mycoplasma infections can trigger the development of immune-mediated inflammatory reactions of the skin and mucous membranes — erythema multiforme exudative, Stevens-Johnson syndrome, vesicular pustular dermatosis — Sneddon-Wilkinson syndrome, etc.

In order to study the frequency and nature of skin lesions with mycoplasmosis combined with herpesvirus infection, 45 patients aged 3 to 15 years of life were observed. A comprehensive clinical and laboratory study revealed skin lesions in 27 patients associated with current mycoplasma and herpesvirus infections. Thus, multiforme exudative erythema in the small form variant was diagnosed in 13 patients, skin vasculitis in 4, hemorrhagic purpura in 3, urticaria rash in 3, erythema nodosum in 2, mucositis in 2 children. In 18 children, a combined mycoplasma and herpesvirus infection was established. In 9 children, a mono infection was detected (in 5 — herpes virus and in 4 — mycoplasma).

All observed patients showed antibodies to smooth muscle antigens in titers from 1:80 to 1:160 (normal 1:40) and in the vast majority (in 24 patients) — antibodies to vascular endothelial antigens in titers from 1:80 to 1:320 (with the norm of 1:40). Compaction of the intima-media complex was detected in 6 patients with mono-infection and in 16 patients with co-infection, according to ultrasound duplex scanning of the vessels of the brachiocephalic department.

Thus, for various immuno-inflammatory, allergic skin diseases, screening for infections, in particular, mycoplasma and herpesvirus, is necessary to optimize treatment.

Keywords: *Mycoplasma*, mycoplasma infection, herpesvirus infection, skin lesions, erythema multiforme exudative, children

Для цитирования: Н. О. Кувардина, Ф. С. Харламова, И. В. Полеско, О. В. Шамшева, О. С. Остапущенко. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей. Детские инфекции. 2019; 18(3):5-10 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10>

For citation: N. O. Kuvardina, F. S. Kharlamova, I. V. Polesko, O. V. Shamsheva, O. S. Ostapuschenko. The role of mixed mycoplasma and herpesvirus infections in case of skin lesions in children. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):5-10 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10>

Контактная информация: Харламова Флора Семеновна (Flora Kharlamova), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; MD, Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; kharlamova47@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6347-6434>

В современной инфектологии актуальной проблемой последнего двадцатилетия является рост числа заболеваний микоплазмозом среди взрослого и детского населения, характеризующегося появлением макролид-резистентных штаммов *M. pneumoniae* (с мутацией 23S-rRNA через доменV), на фоне которых развиваются внеpulmonary поражения различных органов и систем, чаще без типичных симптомов респираторного микоплазмоза. Важным недостатком диагностики внеpulmonary про-

явлений микоплазмоза является то, что в большинстве случаев диагностический поиск сводится только к скринингу *M. pneumoniae*. В то же время известно о 14 видах микоплазм, для которых человек является естественным хозяином: *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. incognitis*, *M. arthritis*, *M. lipophilum*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium*, *M. urealiticum*, *M. primate*, *M. penetrans*. Все известные подвижные микоплазмы патогенны для человека [1–2].

M. pneumoniae является возбудителем респираторного микоплазмоза, *M. incognitis* — причиной малоизученного генерализованного инфекционного процесса. *M. fermentans* и *M. penetrans*, по данным исследований последних лет, играют роль в развитии иммунодефицита. *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. urealyticum* являются возбудителями урогенитального микоплазмоза; они обнаруживаются у женщин при спонтанных абортках, вызывая аномалии развития плода. *M. orale*, *M. salivarium*, выделяемые из полости рта, вызывают периодонтиты, пульпиты, стоматиты, хронические остеомиелиты, а *M. fermentans*, *M. arthritis* — заболевания суставов [3].

В основе патогенетического действия микоплазм лежат уникальные свойства мембранных паразитов, мембраны которых способны к тесному слиянию с мембранами клеток хозяина при помощи особых концевых структур липопротеиновой природы. Липидные компоненты мембран микоплазм диффундируют в мембрану клеток хозяина, а холестерин клетки макроорганизма поступает в мембрану микоплазм. На примере *M. pneumoniae* адгезия ее к эпителиоцитам респираторного тракта происходит с помощью адгезинов — НМW1, НМW2, НМW3, P90, P40 и P30, основным из которых является белок P1 [4].

Один из факторов патогенности микроорганизма CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin) отвечает за связывание сурфактантного белка А и поступление микоплазмы в клетки хозяина путем клатрин-зависимого эндоцитоза. CARDS-токсин вызывает ядерную фрагментацию, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и острую клеточную воспалительную реакцию [5–6].

Рядом исследователей показана роль Toll-like рецепторов b1, b2, b6, прикрепляясь к которым микоплазмы индуцируют воспалительный процесс с последующим развитием цитопатического эффекта за счет перекиси водорода и супероксидных радикалов. Комплекс цитоадгезинов, особенно MRMP *M. pneumoniae*, вызывает мощное воспаление, напоминающее гиперчувствительность замедленного типа, во время которого развивается цитокиновый дисбаланс с острой системной воспалительной реакцией [7–11]. *M. pneumoniae* содержит белки со свойствами суперантигенов, неспецифически стимулирующих гиперпродукцию Т- и В-лимфоцитов [12–13]. Инвазия микоплазм сопровождается иммуномодуляцией в организме человека. Клинические легочные и внелегочные поражения сопровождаются стимуляцией макрофагов, которые продуцируют ИЛ-6, TNF- α), а нейтрофильная инфильтрация индуцируется различными поверхностными липопротеинами [14].

Биологические свойства микоплазм препятствуют либо фагоцитозу, либо перевариванию их в фагоцитах. В тех случаях, когда микоплазмы не перевариваются фагоцитами (нейтрофилами и макрофагами), последние становятся перmissive средой — разносчиками инфекции, содействуя ее генерализации. Микоплазмы вначале проявляют цитотоксический эффект, что активизирует систему комплемента, за этим следует иммунокомплексный процесс, а через 5–6 недель иницируются аутоиммунные механизмы. Адсорбция их на лимфоцитах приводит к неспецифической поликлональной активации Т- и В-клеток с последующим развитием аутоиммунных реакций или к подавлению пролиферации этих клеток с развитием иммуносупрессии. Аутоиммунные реакции развиваются вследствие сходства аминокислотных последовательностей микоплазменных адгезинов с рецепторами клеток тканей человека [15].

Эти реакции сопровождаются формированием аутоантител. Аутоиммунный ответ играет важную роль в патогенезе внелегочных проявлений микоплазмоза [16].

Способность микоплазм выделять экзотоксин, а в некоторых случаях и нейротоксин, оказывает первичное токсическое действие на нервную и сердечно-сосудистую системы, повышая проницаемость гематоэнцефалического барьера. Повреждающее действие микоплазм на клетки обусловлено еще и слабо токсичными продуктами обмена — ионами аммония или перекисью водорода. Микоплазмы вызывают в клетках хромосомные изменения, затрагивающие процессы размножения, иммуносупрессию и онкогенную трансформацию, особенно при смешанных микоплазменной и вирусных инфекциях [3].

При этом изменяется физиология клеток и архитектура их мембран. В клетках хозяина микоплазмы могут длительно персистировать, размножаться не только внеклеточно, но и внутриклеточно, нарушать нормальные регуляторные механизмы стволовых, иммунокомпетентных и других клеток.

Прикрепляясь к эритроцитам, микоплазмы вызывают их гемолиз, что может сопровождаться нарушением микроциркуляции, васкулитом с образованием тромбов, развитием гемолитической анемии и тромбоцитопении. Закупорка кровеносных и лимфатических сосудов приводит к усилению экссудации пораженных органов, образованию очагов некроза, развитию местного иммунного воспаления [17–20].

Все три механизма — цитотоксический, иммунокомплексный и антителообразования — действуют параллельно в острой фазе заболевания.

Ярким проявлением аутоиммунных реакций при этой инфекции является развитие бронхиальной астмы, особенно при сочетании микоплазмоза с герпесвирусной инфекцией, демиелинизирующих заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой патологии, что нашло отражение в наших наблюдениях и согласуется с результатами других исследований [21–23]. По мнению Narita M., (2016) и др. исследователей микоплазмы с помощью цитокин-индуцированных реакций вызывают системный воспалительный ответ [24]. Клинически это проявляется развитием перикардита, эндокардита, гепатита [25–28], панкреатита [29], артрита, раннего энцефалита, миелита, асептического менингита, буллезного миингита [30–34], микоплазменного слизисто-кожного синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы, уртикарных высыпаний, анафилактической пурпуры, узловатой эритемы, кожного васкулита, *Mycoplasma pneumoniae*-ассоциированного мукозита и субкорнеального пустулезного дерматоза [35–38].

Ярким отражением патогенетической связи иммуно-воспалительных поражений сосудов и гемостаза при микоплазмозе является развитие синдрома Кавасаки, узловатой эритемы, анафилактической пурпуры и острой уртикарной сыпи [39–40], в том числе поражений слизистых и клеток крови [41].

В спектре внереспираторных аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с микоплазмозом, описывается и дерматомиозит [42].

В современном классификаторе болезней (МКБ-10) многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), слизисто-кожный синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и синдром Лайела (токсический эпидермальный некролиз — ТЭН) объединены в рубрике «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L50–L54) под общим названием «эритема многоформная».

L51.0 — Небуллезная эритема многоформная

L51.8 — Другая эритема многоформная

L51.9 — Эритема многоформная неутонченная .

Многоформная экссудативная эритема относится к иммуно-опосредованным воспалительным реакциям кожи и слизистых оболочек, в большинстве случаев связанная с герпетической инфекцией; также возможна манифестация заболевания под влиянием вирусов гепатитов В и С, Эпштейна-Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, бактериальных и грибковых инфекционных агентов. Инфекционно-аллергическая форма ММЭ встречается чаще и создает больше терапевтических затруднений. Как правило, это возбудители, которые формируют в организме очаг хронической персистенции с периодическими обострениями, что способствует сенсибилизации к инфекту. Для подобной МЭЭ характерно повышение IgE, снижение IgA, понижение числа NK-клеток и γ -интерферона, резкое повышение спонтанной выработки ИЛ-4 и ИЛ-6 над индуцированной продукцией, которая истощена; снижение рецепторов к ИЛ-2. МЭЭ представляет собой смешанную реакцию гиперчувствительности с иммунокомплексным компонентом той или иной степени выраженности. Эта форма чаще регистрируется у подростков и молодых людей. У детей развивается в 20% случаев. Триггерами развития ММЭ также могут быть лекарственные препараты (сульфаниламиды, пенициллины, барбитураты, аллопуринол, фенилбутазон и др.) Среди иммуногенетических триггеров могут быть такие заболевания, как саркоидоз, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, лимфома, лейкоз.

Различают клинически малую форму, при которой имеет место поражение только кожи без интоксикационного синдрома и тяжелую (большую форму), характеризующуюся обильными кожными высыпаниями, поражением слизистых оболочек и общетоксическими симптомами. В продроме заболевания развивается лихорадка, миалгия и артралгия, боли в горле. Затем внезапно, толчкообразно появляются эритематозные элементы, папулы и везикулы, достигающие размеров от 0,3—1,5 до 3—7 см с очерченными краями, в которых выявляется западение в центре везикул (симптом «мишени»). Везикулы опалесцируют, имея плотную оболочку, располагаются в центре папул, нередко сливаются, образуя на коже рисунок подобный гирлянде или дуге. Затем образуются в местах этих элементов эрозивные участки, корки, чешуйки, оставляя за собой гиперпигментацию. А при поражении слизистых везикулезные элементы быстро вскрываются, на их месте формируются эрозивные болезненные очаги. Обратное развитие высыпаний наступает в среднем спустя 2—3 недели. Диагностика заболевания проводится на основе типичных симптомов и динамики развития клинической картины, по данным общего анализа периферической крови: повышения СОЭ и лейкоцитоза; необходимы консультации дерматолога, окулиста; отоларинголога, уролога и гинеколога при поражении слизистых.

Патоморфологическая картина ММЭ представлена лимфоцитарным инфильтратом вокруг сосудов, с примесью эозинофилов или нейтрофилов. Этот инфильтрат имеет вид сине-розовых папул. В базальном слое наблюдается внутри- и внеклеточный отек, эпидермис может отслоиться с образованием пузыря, покрывку которого образуют все слои эпидермиса. Могут встречаться экстрavasаты, внешне проявляющиеся геморрагическими элементами.

Основным препаратом лечения МЭЭ является топический глюкокортикостероидный (ГКС) препарат — метилпреднизолона ацепонат 0,1%, крем, который наносится 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 7—10 дней. При тяжелой форме применяется инфузионная терапия и

введение системного ГКС-препарата; терапия проводится с применением антигистаминных препаратов, противогерпетических средств в зависимости от возраста: ацикловира, валацикловира, фамцикловира [43—48].

Несмотря на утвердившееся мнение о том, что основным триггером развития ССД и ТЭН являются лекарственные средства, накопившиеся данные в течение последних десятилетий свидетельствуют о значимости таких триггеров, как герпетическая и микоплазменная инфекции в развитии этих синдромов, что позволяет патогенетически обосновывать и расширять диагностический алгоритм с обязательным исключением серодиагностикой и ПЦР указанных инфекционных агентов, включать этиотропные средства и иммунокорректирующие препараты типа ВВИГ и рекомбинантного интерферона [49—51].

В последнее время обсуждается значимость микоплазменной инфекции как триггера в патогенезе везикулярного пустулезного дерматоза (СПД) — синдрома Снеддона-Уилкинсона. Подроговой пустулезный дерматоз (син. субкорнеальный пустулезный дерматит) — это хроническое заболевание, характеризующееся образованием мелких пустул кольцевидно и линейно расположенных на коже туловища, в подмышечных и паховых складках, на сгибательной поверхности конечностей. Связь с инфекцией указывается в ряде случаев.

Впервые описали это заболевание в 1956 г. Снеддон И.Б. и Вилкинсон Д.С., и по мере накопления данных об этом заболевании повторные публикации этих авторов появились в 1979 г. [52—53]. В течение последних 25 лет появилось много работ, касающихся роли микоплазменной инфекции в качестве триггерного фактора в развитии этого заболевания у взрослых и детей [54—57].

За 50-летний период изучения СПД отражены основные вехи в эволюции представлений об этом заболевании, где убедительно показано, что в его патогенезе значительная роль отводится иммунологическим механизмам, основным из которых является накопление циркулирующих антител к IgA в шиповатом слое эпидермиса. В этих случаях болезнь расценивается как «СПД — тип IgA — пузырчатка». У ряда больных отмечается повышенный уровень IgA в сыворотке крови. В пустулах бактерии не обнаруживаются. Пустулы возникают вследствие накопления лейкоцитов под роговым слоем эпидермиса [58—63]. В гистологической картине выявляются подроговые пустулы, наполненные нейтрофилами и эозинофилами, под пустулой в эпидермисе небольшой экзоцитоз и спонгиоз. В дерме регистрируется периваскулярная инфильтрация из единичных нейтрофилов, мононуклеаров и эозинофилов. В эпидермисе вблизи высыпаний определяется цитолиз кератиноцитов, доходящий до зернистого слоя.

Клинические первичные элементы представляют собой вялые, малых размеров (до 5 мм) сгруппированные пустулы или везикулы, быстро превращающиеся в пустулы, не связанные с волосными фолликулами на внешне неизменном или гиперемизированном фоне. Раздельно расположенные пустулы постепенно сливаются в очаги различной формы. Спустя несколько дней элементы сыпи подсыхают, образуя тонкие корочки, подобно импетигозным элементам, которые оставляют после себя эритематозные участки или коричневатую пигментацию. На их месте могут появляться новые пустулы.

Диагностика осуществляется на основании клинической картины и гистологического исследования. Дифференцируют СПД от импетиго и герпетиформного импетиго, болезни Дюринга, листовидной пузырчатки и генерализованного пустулезного псориаза. Прямая реакция иммунофлюоресценции позволяет отифференцировать от СПД листовидную пузырчатку и болезнь Дюринга.

В терапии субкорнеального пустулезного дерматита применяются препараты диаминодифенилсульфонового ряда и с успехом топические кортикостероидные средства, а также ингибиторы фактора некроза опухоли. При ассоциации заболевания с микоплазменной инфекцией проводится курс этиотропной терапии.

Учитывая представленные литературные данные, целью нашего исследования было изучение частоты и характера кожных поражений у детей с микоплазмозом, сочетанным с герпесвирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 45 больных в возрасте от 3 до 15 лет жизни, поступавших в инфекционные отделения ДГКБ им. З.А. Башляевой с направляющими диагнозами: ОРВИ с судорожным синдромом, бронхообструктивным синдромом, отитом, инфекционным мононуклеозом, аденоидитом, риносинуситом с сопутствующими поражениями кожи по типу токсикодермии, atopического дерматита, экземы, геморрагическим васкулитом и экзантемами неустановленной этиологии. В том числе были больные, обращавшиеся в многопрофильную клинику «Вэссэл Клиник» с поражениями кожи и слизистых по типу токсико-аллергического состояния и жалобами на субфебрилитет, повышенную утомляемость, лимфаденопатию, обострениями риносинусита и тонзиллита. В возрасте до 3 лет жизни было 4 ребенка, от 4 до 7 лет — 15, от 8 до 12 лет — 7, от 12 до 15 лет — 19 детей. Проводились консультации больных дерматологом, аллергологом, инфекционистом и клиническим фармакологом с целью исключения лекарственной непереносимости, atopии, поллиноза, эндокринной патологии, антифосфолипидного синдрома и соединительно-тканной патологии.

Исследовали: общий анализ крови и мочи, биохимию крови, коагулограмму; антигены микоплазм в РАГА, антитела (аТ) к микоплазмам в РПГА; в ИФА — аТ классов IgM и IgG к микоплазмам, токсоплазмам, герпесвирусам 1, 2, 4, 5 и 6 типов, пневмоцистам; аТ — IgA, IgM и IgG к хламидиям; в НРИФ определяли антигены герпесвирусов в мононуклеарах крови; количество копий ДНК герпесвирусов определяли в крови методом ПЦР; исследовались микробиоценоз ротоглотки и кишечника, маркеры паразитарных инфекций. В крови исследовали аутоантитела к антигенам эндотелия и гладких мышц.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты комплексных клинико-лабораторных исследований свидетельствовали о наличии кожных поражений, ассоциированных с отдельно или сочетано текущими герпесвирусными и микоплазменными инфекциями у 27 больных (в возрасте до 3-х лет — у 3; от 4 до 7 лет — у 9; от 8—12 лет — у 8 и от 12 до 15 лет — у 7 детей). Из них у 2 детей диагностирован был мукозит с герпесоподобными элементами, у 1 больного на фоне активно текущей *M. arthritis* сочетанной с герпесвирусной инфекцией (ГВИ) и во втором случае — со смешанной ГВИ.

Уртикарная сыпь регистрировалась у 3 детей: у одного ребенка с микоплазмозом и у 2 детей с сочетанной микоплазменной и ГВИ.

Кожный васкулит диагностирован у 4 детей, из них у 1 — со смешанной ГВИ; у остальных 3 больных была сочетанная с микоплазмой инфекция. Геморрагическая пурпура диагностирована у 3 больных — у 1 больного с микоплазмозом (*M. pneumoniae* + *M. hominis*) и у 2 — сочетанная с ГВИ. Узловатая эритема сопровождалась у 2 больных сочетанной микоплазменно-герпесвирусной инфекцией. Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) в варианте малой формы, без лихорадки, но с субфебрилитетом диагностирована у 13 больных. Из них у 2 был смешанный микоплазмоз, у 3 — смешанная ГВИ и у 8 больных — сочетанная микоплазменно-герпесвирусная инфекция.

Показатели степени интенсивности антигенной нагрузки, в первую очередь на сосудистые структуры — комплекс интима-медиа (КИМ), требовали дополнительного исследования уровня аутоантител к антигенам эндотелия сосудов и гладких мышц, а также проведения ультразвукового дуплексного (УЗД) сканирования сосудов и лимфатических образований по ходу магистральных сосудов, доступных для исследования в брахиоцефальном отделе у больных с уртикарной сыпью, кожным васкулитом, геморрагической пурпурой, узловатой эритемой и ММЭ.

В группе детей с текущими отдельно микоплазмозом (у 4 детей) и ГВИ (у 5) выявлялись антитела к антигенам гладкой мускулатуры в титрах от 1:80 до 1:160 (при норме 1:40) у всех детей; антитела к антигенам эндотелия сосудов в титрах от 1:80 до 1:320 (при норме 1:40) у 8 из 9 детей. В группе детей с сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекцией антитела к антигенам гладкой мускулатуры в титре от 1:80 до 1:160 (при норме 1:40) обнаруживались у всех 18 детей; антитела к антигенам эндотелия сосудов в титре от 1:80 до 1:320 (при норме 1:40) регистрировались у 16 из 18 детей.

Данные УЗД сканирования по ходу сосудов брахиоцефального отдела свидетельствовали об уплотнении КИМ у 6 больных с моноинфекцией и у 16 больных с сочетанной инфекцией, что коррелировало с данными об уровне аутоантител к сосудистым структурам. Выраженной была и лимфаденопатия по ходу магистральных сосудов.

Заключение

Мнение многих исследователей совпадает в том, что поражение кожи и слизистых при микоплазмозе, нередко сочетающееся с патологией других органов и систем, патогенетически является результатом иммуно-воспалительных реакций, развивающихся в сосудистом русле. Эти кожные симптомы или синдромы чаще представлены картиной необычных высыпаний и поражений слизистых, подобных ветряной оспе, петириазу. А при сочетании микоплазмоза с простым герпесом, ЦМВ, ВГЧ-6 типа и Эпштейна-Барр вирусной инфекцией врачу приходится дифференцировать с синдромом Фукса, токсикодермией и др., когда никаких других триггерных факторов, кроме микоплазмоза и его связи с герпесвирусными инфекциями, установить не удается.

Таким образом, поражения кожи при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях являются междисциплинарной проблемой. Врачам различных специальностей в ситуации остро развивающихся аллергических состояний необходимо учитывать роль инфекции и своевременно проводить лабораторный скрининг и дифференциальную ди-

агностику между дерматитом, развивающимся в результате лекарственной, пищевой непереносимости и инфекционно-аллергическими воспалительными и аутоиммунными реакциями с поражением сосудов, гемостаза и кожи, развивающимися в результате агрессии при таких инфекциях, как микоплазменная и герпесвирусная. При этом в терапию необходимо включать этиотропные, иммунокорректирующие препараты.

Литература/References:

1. Nilsson A.C., Bjorkman P., Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology*. 2008; 8:93. doi:10.1186/1471-2180-8-93.
2. Yamazaki T., Kenri T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolid resistant *M. pneumoniae*. *Front Microbiol*. 2016; 23 (7): 693.
3. Ющук Н.Д., Огиенко О.Л. Микоплазмозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011:23. (в Национальном руководстве «Инфекционные болезни»). Yushchuk N.D., Ogienko O.L. *Mycoplasmosis*. M.: GEOTAR-Media, 2011: 23. (In Russ.)
4. Hoek K.L., Duffy L.B., Cassell G.H., Atkinson T.P. A role for the *Mycoplasma pneumoniae* adhesin P1 in Interleukin (IL)-4 synthesis and release from rodent mast cells. *Microb Pathog*. 2005; 39:149–158.
5. Попова Н.В., Деев И.Е., Петренко А.Г. Клатрин-зависимый эндоцитоз и белки-адаптеры. *Acta Naturae*. 2013. 3(48):66–77. Popova N.V., Deev I.E., Petrenko A.G. Clathrin-dependent endocytosis and adapter proteins. *Acta Naturae*. 2013. 3(48): 66–77. (In Russ.)
6. Mikerov A.N. Role of the surfactant protein A in the lung immune defense. *Fundamental Research*. 2012. 2:204–207.
7. Chmura K., Lutz R.D., Chiba H., Numata M.S., Choi H.J., Fantuzzi G., Voelker D.R., Chan E.D. *Mycoplasma pneumoniae* antigens stimulate interleukin-8. *Chest*. 2003. 123:425.
8. Shimizu T., Kimura Y., Kida Y. et al. Cytoadherence of *Mycoplasma pneumoniae* Induces Inflammatory Responses through Autophagy and Toll-Like Receptor 4. *Infect Immun*. 2014. 82(7): 3076–86.
9. Shimizu T. Pathogenic factors of mycoplasma. *Nihon Saikingaku Zasshi*. 2015. 70 (4):369–374.
10. Naghib M., Hatam-Jahromi M., Niktab M. et. al. *Mycoplasma pneumoniae* and toll-like receptors: A mutual avenue. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018. 46(5): 508–513.
11. Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections. *Indian J Med Res*. 2018 Jan; 147(1):23–31. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1582_16.
12. Naghib M., Hatam-Jahromi M., Niktab M. et. al. *Mycoplasma pneumoniae* and toll-like receptors: A mutual avenue. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018. 46 (5): 508–513.
13. Bajantri B., Venkatram S., Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res*. 2018. 10(7):535–544.
14. Nodasaka Y., Hasebe A., Okuzawa T., Nakamura J., Ohata N., Shibata K. *Mycoplasma pneumoniae* lipoproteins induce toll-like receptor 2- and caspases mediated cell death in lymphocytes and monocytes. *Microbiol Immunol*. 2002. 46: 265–276.
15. Segovia J.A., Chang T.H. et.al. Cell Response during *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Infect Immun*. 2017. 86(1):e00548–17.
16. Nicolson G.L., Marwan, Nasralla Y., Haier J., Erwin R., Nicolson N.L., Ngwenya R. *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Chronic Illnesses. *Med. Sent*. 1999; 4(5):172–176.
17. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010;16:162–169.
18. Graw-Panzer K.D., Verma S., Rao S., Miller S. T., and Lee H. Venous thrombosis and pulmonary embolism in a child with pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Natl. Med. Assoc*. 2009. 101:956–958. doi: 10.1016/S0027-9684(15)31045-2
19. Trčko K., Marko P. B., and Miljković J. Leukocytoclastic vasculitis induced by *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Acta Dermatovenerol. Croat*. 2012. 20:118–121.
20. Flateau C., Asfalou I., Deman A.-L., Ficko C., Andriamanantena D., Fontan E., et al. Aortic thrombus and multiple embolisms during a *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Infection*. 2013. 41:867–873. doi: 10.1007/s15010-013-0475-2
21. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010;16:162–169.
22. Выставкина Г.В., Харламова Ф.С., Оксамитная Л.Н., Анджель А.Е., Романова Ю.В., Красикова Е.Г. Синдром Стивенса-Джонсона как проявление генерализованной микоплазменной инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2005; 4(2):67–71. Vystavkina G.V., Kharlamova F.S., Oksamitnaya L.N., Angel A.E., Romanova Yu.V., Krasikova E.G. Stevens-Johnson syndrome as a manifestation of generalized mycoplasma infection in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2005; 4 (2): 67–71. (In Russ.)
23. Харламова Ф.С., О.В. Шамшева, И.В. Полеско, Р.Ю. Юдин, О.С. Остапущенко, Э.Р. Самитова, Д.А. Воробьева, Е.В. Симонова, Н.Л. Вальц, Н.К. Карасева, А.А. Захарова. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекций в формировании патологии сердечно-сосудистой и ЦНС у детей. *Педиатрия*. 2017; 96(4):48–59. Kharlamova F.S., O.V. Shamsheva, I.V. Polesko, R.Yu. Yudin, O.S. Ostapuschenko, E.R. Samitova, D.A. Vorobeveva, E.V. Simonova, N.L. Waltz, N.K. Karaseva, A.A. Zakharova. The role of combined mycoplasma and herpes virus infections in the formation of pathology of the cardiovascular and central nervous system in children. *Pediatrya=Pediatrics*. 2017; 96 (4): 48–59. (In Russ.)
24. Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to *Mycoplasma pneumoniae* infection on the basis of possible pathogenesis. *Front. Microbiol*. 2016. 7(23):1–9.
25. Szymanski M., Petric M., Saunders F.E. et al: *Mycoplasma pneumoniae* pericarditis demonstrated by polymerase chain reaction and electron microscopy. *Clin Infect Dis*. 2002. 34:E16.
26. Li C.M., Gu L., Yin S.J., Yang R., Xie Y., Guo X.Z., Fu Y.X., Cheng D. Age-specific *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia-associated myocardial damage in children. *J Int Med Res*. 2013 Oct; 41(5):1716–23. doi: 10.1177/0300060513497559.
27. Fan Q., Meng J., Li P., Liu Z., Sun Y. and Yan P: Pathogenesis and association of *Mycoplasma pneumoniae* infection with cardiac and hepatic damage. *Microbiol Immunol*. 2015. 59:375–380.
28. Shin S.R., Park S.H., Kim J.-H., Ha J.-W., Kim Y. J., Jung S.W. et al. Clinical characteristics of patients with *Mycoplasma pneumoniae*-related acute hepatitis. *Digestion*. 2012. 86: 302–308. doi: 10.1159/000341401
29. Yang A., Kang B., Choi S.-Y., Cho J.B., Kim Y.-J., Jeon T.Y. et al. Acute necrotizing pancreatitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in a child. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol*. 2015. 18:209–215. doi: 10.5223/pghn.2015.18.3.209
30. Shiihara T., and Takahashi Y. Correspondence: a further case of opso-clonus-myoclonus syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur. J. Pediatr*. 2010. 169:639.
31. Bae J.-W., Kim H.-J., Chang G.-Y., and Kim, E.-J. Combined striatum, brain stem, and optic nerve involvement due to *Mycoplasma pneumoniae* in an ambulatory child. *Case Rep. Neurol*. 2011. 3: 109–112. doi: 10.1159/000328836
32. Koga S., Ishiwada N., Honda Y., Okunushi T., Hishiki H., Ouchi K., et al. A case of meningoencephalitis associated with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr. Int*. 2012. 54: 724–726. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03588.
33. Schmucker R.D., Ehret A., and Marshall G.S. Cerebellitis and acute obstructive hydrocephalus associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2014. 33:529–532. doi: 10.1097/INF.0000000000000140
34. Mellick L.B., Verma N. The *Mycoplasma pneumoniae* and bullous myringitis myth. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Dec. 26(12):966–8.

35. Greco F, Sorge A, Salvo V, and Sorge G. Cutaneous vasculitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: case report and literature review. *Clin. Pediatr.* (Phila). 2007. 46:451–453. doi: 10.1177/000992280629863
36. Schalock P.C., and Dinulos J.G.H. *Mycoplasma pneumoniae*-induced cutaneous disease. *Int. J. Dermatol.* 2009. 48:673–681. doi: 10.1111/j.1365–4632.2009.04154.x
37. Lee H., Moon K. C., and Kim S. Cutaneous vasculitis and renal involvement in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Korean J. Intern. Med.* 2015. 3:402–405. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.402
38. Terraneo L., Lava S.A.G., Camozzi P., Zraggen L., Simonetti G. D., Bianchetti M.G. et al. Unusual eruptions associated with *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infections: review of the literature. *Dermatology.* 2015. 231:152–157. doi: 10.1159/000430809
39. Lee M.N., Cha J. H., Ahn H.M., Yoo J.H., Kim H.S., Sohn S., et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J. Pediatr.* 2011. 54:123–127. doi: 10.3345/kjp.2011.54.3.123
40. Kakuya F, Kinebuchi T., Fujiyasu H., Tanaka R., and Kano H. *Mycoplasma pneumoniae* infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria in 3 people in a single family. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. 57(2 Suppl.):S33–S35. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.027.
41. Cherry J.D. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis.* 1993, 17:S47–S51. 10.1093/clinics
42. Moon H.J., Yang J.K., In D.H., Kwun D.H., Jo H.H., Chang S.H. A Case of a 14-year-old Girl Who Developed Dermatomyositis Associated with *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Soonchunhyang Med Sci.* December 2015. 21:130–33.
43. Schwartz R.A., P.H. McDonough, and B.W. Lee. Toxic epidermal necrolysis: part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013. 69(2):173.e1–173.e13.
44. Olson D., Watkins L.K.F., Demirjian A., Lin X., Robinson C.C., Pretty K., et al. Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae*-associated Stevens-Johnson syndrome. *Pediatrics.* 2015. 136:e386–e394. doi: 10.1542/peds.2015–0278
45. Canavan T.N., Mathes E.F., Frieden I., and Shinkai K. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. 72:239–245. doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.026
46. Alerhand S., C. Cassella, and A. Koyfman. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population: A Review. *Pediatric Emergency Care.* 2016. 32(7): 472–478.
47. Cho Y.T., Chu C.Y. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J. Immunol. Res.* 2017. 1503709. DOI:10.1155/2017/1503709.
48. Espinoza-Camacho D., Monge-Ortega O.P., Sedo-Mejia G. *Mycoplasma pneumoniae*-induced atypical Steven-Johnson syndrome: a diagnostic challenge. *Rev Alerg Mex.* 2018. 65(4):437–441.
49. Халдина М.В., О.Л. Иванов, А.А. Халдин, В.В. Малиновская, Е.Н. Мешкова. Опыт применения виферона в профилактике герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемы. *Российский журнал кожных и венерических болезней; 2005; 5:51–53.*
Khalдина M.V., O.L. Ivanov, A.A. Haldin, V.V. Malinovskaya, E.N. Meshkova. Experience in the use of viferon in the prevention of herpes-associated multiforme exudative erythema. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney=Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases.* 2005; 5: 51–53. (In Russ.)
50. Кузьмук-Хрусталева Д.Ю., Короткий Н.Г., Кубылинский А.А., Уджуху В.Ю., Стовбун С.В., Кучеров В.А. Эффективность нового вида иммуномодулирующей терапии больных многоформной экссудативной эритемой. *Вестник Российского государственного медицинского университета. Дерматология.* 2011; 2:50–58. Kuzmuk-Khrustaleva D.Yu., Korotky N.G., Kubylinsky A.A., Ujhu V.Yu., Stovbun S.V., Kucherov V.A. The effectiveness of a new type of immunomodulating therapy in patients with erythema multiforme exudative. *Bulletin of the Russian State Medical University. Dermatology.* 2011; 2: 50-58. (In Russ.)
51. Susheera Chatproedprai, Vanvara Wutticharoenwong, Therdpong Tempark, and Siriwan Wanankul. Clinical Features and Treatment Outcomes among Children with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 20-Year Study in a Tertiary Referral Hospital. *Dermatology Research and Practice.* Volume 2018 May 7, Article ID 3061084, 9
<https://doi.org/10.1155/2018/3061084>
52. Sneddon I.B., Wilkinson D.S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol.* 1956. 68:385.
53. Sneddon I.B., Wilkinson D.S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol.* 1979;100(1):61–8.
54. Winnock T., Wang J., Suys E., De Coninck A., Roseeuw D. Vesiculopustular eruption associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumopathy. *Dermatology.* 1996;192(1):73–4.
55. Papini M., Cicoletti M., Landucci P. Subcorneal pustular dermatosis and *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83(5):387–8.
56. Lombart F., Dhaille F., Dadban A. Subcorneal pustular dermatosis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(3):85–6. 52.
57. Bohelay G., Duong T.A., Ortonne N., Chosidow O., Valeyrie-Allanore L. Subcorneal pustular dermatosis triggered by *Mycoplasma pneumoniae* infection: a rare clinical association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(5):1022–55.
58. Cheng S., Edmonds E., Ben-Gashir M., Yu R.C. Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(3):229–33.
59. Abreu Velez A.M., Smith J.G.Jr, Howard M.S. Subcorneal pustular dermatosis an immunohisto-pathological perspective. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011; 4(5):526–9.
60. Scalvenzi M., Palmisano F., Annunziata M.C., Mezza E., Cozzolino I., Costa C. Subcorneal pustular dermatosis in childhood: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol Med.* 2013. doi: 10.1155/2013/424797.
61. Prat L., Bouaziz J.D., Wallach D., Vignon-Pennamen M.D., Bagot M. Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014; 32(3):376–88.
62. Maalouf D., Battistella M., Bouaziz J.D. Neutrophilic dermatosis: disease mechanism and treatment. *Curr Opin Hematol.* 2015; 22(1):23–9.
63. Paula Jean Watts, Amor, Khachemoune. Subcorneal Pustular Dermatitis: A Review of 30 Years of Progress. *American Journal of Clinical Dermatology;* December 2016. 17(6):653–671.

Информация о соавторах:

Кувардина Нина Олеговна (Nina Kuvardina), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; Ninelle31@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9298-8284>

Полеско Ирина Васильевна (Irina Polesko), д.м.н., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; irinapollesko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9480-1674>

Шамшева Ольга Васильевна (Olga Shamsheva), д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Остапущенко Ольга Степановна (Olga Ostapuschenko), к.м.н., главный врач «ВЭССЭЛ КЛИНИК»; <https://orcid.org/000-0003-1465-4219>

Статья поступила 12.07.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей

¹ О. И. Климова, ^{1,2} Н. В. Гончар, ^{1,2} Ю. В. Лобзин, ¹ Л. А. Алексеева, ¹ Н. Е. Монахова

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — изучение особенностей баланса цитокинов и их влияния на клинико-лабораторные показатели при инфекционных геморрагических колитах у детей.

В отделении кишечных инфекций в 2018 г. наблюдали 28 детей с инфекционными геморрагическими колитами. Диагноз устанавливали с учетом клинических рекомендаций; тяжесть заболевания определяли по индексу Кларка; этиологию верифицировали по данным бактериологического и молекулярных исследований кала, серологических методов. В острый период заболевания исследовали концентрацию сывороточных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 методом ИФА. При оценке полученных данных использовали метод Манна-Уитни, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, метод корреляции Пирсона.

В возрастной структуре больных доминировали дети раннего возраста (53,6%). Легкая форма заболевания диагностирована у 32,1% пациентов, среднетяжелая — у 67,9%. Отмечен высокий уровень ИЛ-4 на фоне относительно низкого уровня ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10. Достоверно более высокая концентрация ФНО- α и ИЛ-6 обнаружена у детей со среднетяжелой формой. Максимальные значения ИЛ-6 наблюдались у детей раннего возраста, ИЛ-10 — у детей грудного возраста. При среднетяжелой форме заболевания отмечены отрицательные корреляции ИЛ-4 с количеством лейкоцитов ($r = -0,46$; $p = 0,05$) и тромбоцитов ($r = -0,48$; $p < 0,05$) в гемограмме. У пациентов раннего возраста выявлены корреляции ФНО- α с относительным количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,62$; $p < 0,01$). Отмечена корреляция ИЛ-4 с относительным количеством сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,49$; $p < 0,05$). Выявлена связь ФНО- α с тяжестью заболевания ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Получены данные, позволяющие предположить подавляющее влияние ФНО- α и ИЛ-10 на синтез мочевины и возможную связь ИЛ-6 с реактивными изменениями в печени.

Исследования цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей свидетельствовали о выраженности системной воспалительной реакции с активацией Th-2 иммунного ответа. Установлена корреляция ФНО- α с тяжестью заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Ключевые слова: инфекционные геморрагические колиты, дети, цитокиновый баланс, тяжесть заболевания

Features of the cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children

¹ O. I. Klimova, ^{1,2} N. V. Gonchar, ^{1,2} Yu. V. Lobzin, ¹ L. A. Alekseeva, ¹ N. E. Monakhova

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to study the features of cytokine balance and their effect on clinical and laboratory parameters in infectious hemorrhagic colitis in children. Materials and methods. In the Department of intestinal infections in 2018 observed 28 children with infectious haemorrhagic colitis. The diagnosis was established taking into account clinical recommendations; the severity of the disease was determined by the Clark index; the etiology was verified according to bacteriological and molecular studies of feces, serological methods. In the acute period of the disease, the concentration of cytokines in the blood serum — TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 was studied by enzyme immunoassay. Mann-Whitney method, Kruskal-Wallis dispersion analysis, Pearson correlation method we used to estimate the obtained data.

Results. The age structure of patients was dominated by young children (53.6%). Mild form of the disease was diagnosed in 32.1% of patients, moderate — in 67.9%. A high level of IL-4 was observed against a relatively low level of TNF- α , IL-6 and IL-10. Significantly higher concentrations of TNF- α and IL-6 were found in children with moderate form of the disease. The maximum values of IL-6 were observed in young children, IL-10 — in infants. In the moderate form of the disease, negative correlations of IL-4 with the number of leukocytes ($r = -0.46$; $p = 0.05$) and platelets ($r = -0.48$; $p < 0.05$) in the hemogram noted. Early age patients were found to have correlations of TNF- α with the relative number of rod neutrophils ($r = 0.62$; $p < 0.01$). There was a significant correlation of IL-4 with the relative number of segmental neutrophils ($r = 0.49$; $p < 0.05$). The relationship of TNF- α with the severity of the disease ($r = 0.42$; $p < 0.05$) revealed. The data on the possible suppressive effect of TNF- α and IL-10 on the synthesis of urea and the relationship of IL-6 with reactive changes in the liver obtained.

Conclusion. Studies of cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children showed the severity of systemic inflammatory response with the activation of Th-2 immune response. The correlation of TNF- α with the severity of the disease was established, which may have diagnostic and prognostic value.

Keywords: infectious hemorrhagic colitis, children, cytokine balance, disease severity

Для цитирования: О.И. Климова, Н.В. Гончар, Ю.В. Лобзин, Л.А. Алексеева, Н.Е. Монахова. Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей. Детские инфекции. 2019; 18(3):11-16 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-11-16>

For citation: O.I. Klimova, N.V. Gonchar, Yu.V. Lobzin, L.A. Alekseeva, N.E. Monakhova. Features of the cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):11-16 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-11-16>

Контактная информация: Гончар Наталья Васильевна (Natalya Gonchar), д.м.н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; профессор кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; MD, senior researcher of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; Professor of Pediatrics and neonatology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; nvgonchar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5938-2934>

Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) с геморрагическими примесями в стуле (инфекционные геморрагические колиты) у детей сохраняет научный и

практический интерес [1]. Это объясняется высокой частотой sporadicческой заболеваемости и эпидемических вспышек геморрагических колитов во многих странах

мира [2], сложностью этиологической расшифровки [3], антибиотикорезистентностью возбудителей [4], трудностью лечения и высоким риском развития тяжелых осложнений [5].

Цитокины служат информативными маркерами воспаления, отражающими остроту, характер и исходы инфекционного процесса различной этиологии [6–8].

Как показали исследования Железниковой Г.Ф. и соавт., особенности системного цитокинового ответа во многом определяют тяжесть клинических проявлений и последствий ОКИ вирусной и бактериальной этиологии у детей. Так, при среднетяжелой форме калицивирусной инфекции у детей наблюдали увеличение сывороточного уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β , интерферонов ИФН- α и ИФН- γ , а также противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10. В этом исследовании было показано, что негладкое течение болезни связано с недостаточной системной продукцией ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-4 [9]. При неблагоприятном течении ротавирусной кишечной инфекции у детей отмечали снижение сывороточных интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО- α и ИФН- α . Активация провоспалительных цитокинов способствовала формированию адаптивного иммунитета и улучшению исходов [10]. У больных бактериальной дизентерией отмечали высокие концентрации цитокинов провоспалительного (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-4, ИЛ-10) действия; в наименьшей степени повышались ИЛ-1 и ФНО- α , а в наибольшей — ИЛ-6 и ИЛ-4 [11]. При сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium* у детей раннего возраста наблюдали повышение сывороточных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10; высокий уровень ИЛ-6 сопровождал осложненные формы заболевания [12].

Цитокины как медиаторы воспаления и иммунитета могут иметь клиническое и прогностическое значение при инфекционных инвазивных диареях у детей, однако эти вопросы остаются недостаточно изученными.

Нами было предпринято исследование, **целью** которого стало изучение особенностей баланса сывороточных цитокинов и их влияния на клинико-лабораторные показатели при инфекционных геморрагических колитах у детей.

Материалы и методы исследования

В период стационарного лечения в отделении кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России в период 2018 г. наблюдали 28 детей с инфекционными геморрагическими колитами в возрасте от 3 месяцев до 15 лет жизни, средний возраст которых ($M \pm \sigma$) составил $39,9 \pm 46,8$ месяцев ($Me = 17$ месяцев; $Q_1-Q_3 = 3 - 43,8$ месяцев); мальчиков было 13 (46,4%), девочек — 15 (53,6%).

Диагноз ОКИ устанавливали с учетом клинических рекомендаций на основании сведений о неблагоприятном эпидемиологическом анамнезе и при наличии кли-

нических признаков общеинфекционного, диспептического и дегидратационного синдромов. У всех пациентов фиксировали синдром геморрагического колита, выявляемый визуально при осмотре стула и/или по характерным изменениям в копрограммах (лейкоциты, эритроциты, большое количество слизи). Тяжесть ОКИ определяли по индексу Кларка [13], тяжесть обезвоживания — по клинической шкале ВОЗ (Clinical Dehydration Scale — CDS) [14]. Пациентов включали в исследование случайным образом, по мере поступления их на стационарное лечение.

Этиологию ОКИ верифицировали по данным бактериологического и ПЦР исследований кала с реагентами «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», серологических методов.

Всем пациентам проводили стандартные лабораторные и инструментальные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, биохимическое исследование крови с определением уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, амилазы, глюкозы, основных электролитов; ЭКГ; УЗИ органов брюшной полости. Дополнительные исследования и консультации врачами-специалистами выполняли по медицинским показаниям.

Выявляли сопутствующие интеркуррентные заболевания как неспецифические осложнения ОКИ.

В острый период заболевания исследовали концентрацию цитокинов в сыворотке крови — ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на анализаторе Infinite F-50 (фирма ТЕКАН, Австрия).

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного обеспечения Anasconda 5.3. Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, описаны средними значениями (M) и средними квадратичными отклонениями (σ), а также медианой (Me) и квартилями распределения (Q_1-Q_3). Для оценки различия изучаемых данных использовали непараметрический метод Манна-Уитни в непарных выборках и непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для измерения степени связи между количественными переменными вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона. Различия и корреляции считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В возрастной структуре больных доминировали дети раннего возраста (от 1 до 3 лет) ($n = 15$; 53,6%), им уступали дети грудного (от 1 мес. до 1 года; $n = 6$; 21,4%), дошкольного (от 3 до 7 лет; $n = 2$; 7,1%) и школьного (старше 7 лет; $n = 5$; 17,8%) возраста. С учетом возрастных различий ответа системы цитокинов

[15] пациентов дошкольного и школьного возраста объединили в одну группу ($n = 7$; 25%).

Легкая форма тяжести ОКИ диагностирована у 9 (32,1%) пациентов, среднетяжелая — у 19 (67,9%); больных с тяжелой формой не было. Частота гастроэнтероколитической формы составила 14,3%, энтероколитической — 85,7%, они значимо не отличались в зависимости от тяжести заболевания ($p = 0,07$), этиологии ($p = 0,36$), наличия осложнений ($p = 0,11$) и возраста ($p = 0,5$) пациентов.

Этиология ОКИ расшифрована у 23 (82,1%) детей, у остальных 5 (17,8%) диагностирована ОКИ неуточненной этиологии. Среди уточненных ОКИ преобладали бактериальные моноинфекции ($n = 18$; 78,3%), лидировали кампилобактериоз ($n = 10$; 43,5%) и сальмонеллез ($n = 5$; 21,7%). Сочетанные бактериальные ОКИ выявлены у 4 (17,4%) больных, вирусно-бактериальные — у 1 (4,3%).

Неосложненное течение заболевания отмечали у 21 пациента (75%), осложненное — у 7 (25%), при этом острая респираторная инфекция (ОРИ) диагностирована у 5 детей, мочевиная инфекция (МИ) — у 2.

Анализ клинико-лабораторных особенностей геморрагических колитов у детей с легкой ($6,6 \pm 1,6$ баллов) и среднетяжелой ($11,4 \pm 1,4$ баллов; $p < 0,05$) формой заболевания (с учетом индекса Кларка) выявил достоверные различия выраженности лихорадки ($p < 0,01$) и ее длительности ($p < 0,01$), максимального количества дефекаций в сутки ($p = 0,009$), среднего уровня содержания палочкоядерных нейтрофилов в гемограмме ($6,8 \pm 5,9\%$; $14,9 \pm 13,4\%$; $p = 0,03$) в пользу детей со среднетяжелой формой, при том, что уровень содержания тромбоцитов в гемограмме, напротив, при легкой форме был достоверно выше ($418 \times 10^9/\text{л} \pm 112 \times 10^9/\text{л}$; $309 \times 10^9/\text{л} \pm 93 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,01$). Полученные данные отражали особенности проявлений системного и местного воспаления у детей с легкой и тяжелой формой заболевания. Более высокое содержание тромбоцитов при легкой форме заболевания, возможно, отражало более высокую их активность в распознавании бактерий и инициацию врожденного иммунного ответа [16].

У детей разных возрастных групп тяжесть заболевания по индексу Кларка значимо не отличалась. Однако у детей раннего возраста выраженность лихорадки была наиболее высокой ($p = 0,02$) так же, как и средний уровень содержания палочкоядерных нейтрофилов в гемограмме ($4,0 \pm 5,0\%$ у детей до 1 года; $14,1 \pm 9,3\%$ у детей от 1 до 3 лет; $15,6 \pm 18,4\%$ у детей старше 3 лет; $p = 0,04$ по критерию Краскела-Уоллиса). У детей грудного возраста средний уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови был наиболее высокий: $36,3 \pm 15,0$ ммоль/л у детей до 1 года; $15,7 \pm 6,9$ ммоль/л у детей от 1 до 3 лет; $20,7 \pm 17,5$ ммоль/л у детей старше 3 лет; $p = 0,008$ (по критерию Краскела-Уоллиса),

что могло свидетельствовать о возможном риске реактивного поражения печени.

Сравнение тяжести заболевания при уточненной и неуточненной этиологии, а также с осложненным и неосложненным течением значимых различий не выявило. В то же время длительность диарейного синдрома при уточненной этиологии заболевания была достоверно больше, чем при неуточненной ($p = 0,03$). Осложненное течение заболевания сопровождалось менее высоким уровнем лихорадки ($p = 0,03$), менее выраженной тяжестью обезвоживания по CDS ($1,4 \pm 1,8$ баллов; $3,1 \pm 1,5$ баллов; $p = 0,02$) и менее высоким средним уровнем содержания креатинина в сыворотке крови ($30,8 \pm 6,1$ мкмоль/л; $46,8 \pm 18,0$ мкмоль/л; $p = 0,03$), чем неосложненное течение. Эти данные косвенно свидетельствовали о более глубоком местном воспалении при инфекционных геморрагических колитах уточненной этиологии, а также о возможном конкурирующем влиянии возбудителей на тяжесть заболевания при развитии неспецифических осложнений (ОРИ или МИ).

Изучение особенностей ответа системы цитокинов в зависимости от тяжести инфекционных геморрагических колитов выявило достоверно более высокую концентрацию ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови у детей со среднетяжелой формой заболевания (табл. 1).

Полученные данные показывали зависимость содержания в сыворотке крови ФНО- α , отвечающего за клеточный иммунитет (Th-1 типа), и ИЛ-6, участвующего в гуморальном иммунитете (Th-2 типа) [16], от тяжести заболевания, что согласуется с данными других авторов, изучавших уровень цитокинов при острой бактериальной дизентерии у взрослых пациентов и использовавших идентичные наборы реагентов для ИФА [11]. Обращали внимание относительно низкие значения ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 и, напротив, высокие значения противовоспалительного цитокина ИЛ-4 (Th-2 типа) у наблюдаемых детей.

При анализе возрастных особенностей цитокинового ответа у детей с инфекционными геморрагическими колитами выявлено, что концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 достоверно отличались у больных разных возрастных групп (табл. 2).

Причем, минимальные значения концентрации ИЛ-6 отмечались у детей грудного возраста, а ИЛ-10 — у детей старше 3 лет. Следует отметить, что в работах по определению нормального уровня цитокинов в крови у здоровых детей и взрослых было показано увеличение значений их содержания с возрастом и зависимость от экологии регионов проживания [17]. Максимальные значения концентрации ИЛ-6 наблюдались у детей раннего возраста, а ИЛ-10 — у детей грудного возраста. Отмечено снижение ИЛ-10 с увеличением возраста пациентов, что может отражать особенности цитокинового статуса. Продукция цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 у наблюдаемых больных разного возраста отличалась от

Таблица 1. Концентрации цитокинов в сыворотке крови у детей с инфекционными геморрагическими колитами различной степени тяжести

Table 1. Concentration of cytokines in blood serum at children with infectious hemorrhagic colitis of varying

Цитокины Cytokines	Концентрации цитокинов в сыворотке крови, (Ме; Q ₁ –Q ₃ ; пг/мл) Concentration of cytokines in blood serum, (Me; Q ₁ –Q ₃ ; pg/ml)		Уровень значимости, p (U-критерий Манн-Уитни) Significance value, p (U-criterion Mann-Whitney)
	Легкая форма заболевания Mild form of the disease, (n = 9)	Среднетяжелая форма заболевания Moderate form of the disease, (n = 19)	
ФНО-α (TNF-α)	1,1 (0,9 – 1,8)	1,8 (1,6 – 2,7)	0,01
ИЛ-4 (IL-4)	20,3 (14,3 – 27,8)	17,9 (9,9 – 25,4)	0,23
ИЛ-6 (IL-6)	0,4 (0 – 0,8)	1,4 (0,8 – 3,1)	0,02
ИЛ-10 (IL-10)	1,1 (0 – 1,8)	1,2 (0,1 – 2,15)	0,45

Таблица 2. Концентрации цитокинов в сыворотке крови у детей с инфекционными геморрагическими колитами разных возрастных групп

Table 2. Concentration of cytokines in blood serum at children with infectious hemorrhagic colitis of different age groups

Цитокины Cytokines	Концентрации цитокинов в сыворотке крови, (Ме; Q ₁ –Q ₃ ; пг/мл) Concentration of cytokines in blood serum, (Me; Q ₁ –Q ₃ ; pg/ml)			Уровень значимости, p (H-критерий Краскела-Уоллиса) Significance value, p (Kruskal-Wallis H-criterion)
	Дети в возрасте от 1 мес. до 1 года Children aged from 1 month to 1 year, (n = 6)	Дети в возрасте от 1 до 3 лет Children aged from 1 to 3 years (n = 15)	Дети в возрасте от 3 до 15 лет Children aged from 3 to 15 years, (n = 7)	
ФНО-α (TNF-α)	1,5 (1,33 – 2,13)	2,0 (1,6 – 2,7)	1,6 (0,95 – 1,75)	0,12
ИЛ-4 (IL-4)	22,8 (20,5 – 25,8)	16,1 (9,0 – 26,15)	18,2 (15,9 – 26,5)	0,45
ИЛ-6 (IL-6)	0 (0 – 0,15)	1,6 (0,95 – 4,05)	0,8 (0,4 – 2,25)	0,006
ИЛ-10 (IL-10)	1,8 (1,5 – 3,45)	1,3 (0,25 – 2,75)	0 (0 – 0,55)	0,01

установленной ранее при калицивирусной инфекции, что, очевидно, связано с этиологией инфекционного процесса [9].

Анализ влияния этиологических факторов на уровень цитокинов в крови у детей с кампилобактериозом (n = 10) и сальмонеллезом (n = 5) достоверных различий не выявил, хотя тяжесть заболевания по индексу Кларка при сальмонеллезе (11,4 ± 1,5 баллов) была выше, чем при кампилобактериозе (9,9 ± 1,4 баллов; p = 0,03).

Анализ корреляционной зависимости содержания цитокинов в сыворотке крови с клинико-лабораторными показателями у пациентов в зависимости от тяжести заболевания показал следующее. При легкой форме заболевания (n = 9) отмечены отрицательные корреляции ФНО-α (r = -0,76; p < 0,05) и ИЛ-10 (r = -0,67; p =

= 0,05) с уровнем мочевины. Эти данные могли свидетельствовать об угнетающем действии ФНО-α и ИЛ-10 на синтез мочевины, происходящей в печени. При среднетяжелой форме заболевания (n = 19) отмечены отрицательные корреляции ИЛ-4 с количеством лейкоцитов (r = -0,46; p = 0,05) и тромбоцитов (r = -0,48; p < 0,05) в гемограмме, что подтверждало противовоспалительный эффект ИЛ-4. ИЛ-6 отрицательно коррелировал с тяжестью обезвоживания (r = -0,56; p < 0,05), оцениваемой по шкале CDS ВОЗ (рис.1). Данную зависимость предположительно можно объяснить снижением концентрации ИЛ-6 в крови, возникающим вскоре после проведения регидратационной терапии, поскольку забор крови для исследования цитокинов выполняли в 1–3 сутки госпитализации.

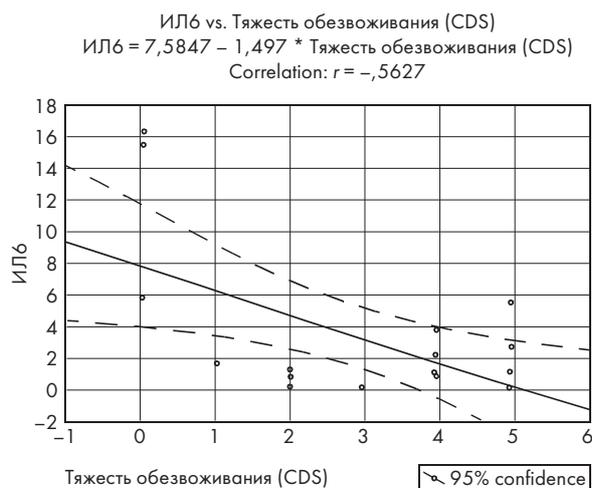


Рисунок 1. Корреляционная зависимость содержания цитокина ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови от тяжести обезвоживания по шкале CDS ВОЗ (баллов) при инфекционных геморрагических колитах у детей

Figure 1. Correlation dependence of the content of Il-6 cytokine (pg/ml) in blood serum on the severity of dehydration on the WHO CDS scale (points) in infectious hemorrhagic colitis in children

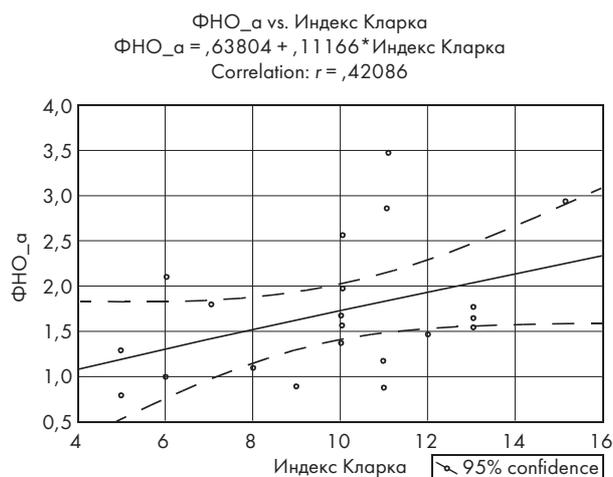


Рисунок 2. Корреляционная зависимость содержания цитокина ФНО-α (пг/мл) в сыворотке крови от тяжести заболевания по индексу Кларка (баллов) при неосложненном течении инфекционных геморрагических колитов у детей

Figure 2. Correlation dependence of the content of cytokine TNF-α (pg/ml) in blood serum on the severity of the disease according to the Clark index (points) in uncomplicated course of infectious hemorrhagic colitis in children

У пациентов раннего возраста ($n = 15$) выявлены корреляции ФНО-α с количеством палочкоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме ($r = 0,62$; $p < 0,01$). При неосложненном течении ОКИ ($n = 21$) ФНО-α коррелировал с уровнем СОЭ ($r = 0,43$; $p < 0,05$). Эти данные подтверждали связь ФНО-α с системным воспалительным ответом [18].

Установлена достоверная корреляция уровня содержания ФНО-α в крови с тяжестью ОКИ по индексу Кларка ($r = 0,42$; $p < 0,05$) (рис. 2), что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Отмечена достоверная корреляция ИЛ-4 с количеством сегментоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме ($r = 0,49$; $p < 0,05$), что уточняет механизм противовоспалительного эффекта данного цитокина. ИЛ-6, способный действовать как провоспалительный и противовоспалительный цитокин, вырабатываемый клетками печени и являющийся главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы воспаления, коррелировал с уровнем АЛТ ($r = 0,60$; $p < 0,05$) у детей раннего возраста. В то же время у больных с ОКИ уточненной этиологии ($n = 21$) ИЛ-6 достоверно коррелировал с количеством палочкоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме ($r = 0,41$; $p = 0,05$), что отражало стимуляцию лейкоцитоза в ответ на бактериальные инфекции.

Заключение

Инфекционные геморрагические колиты отличаются от прочих клинических форм ОКИ выраженностью местного и системного воспалительного процесса. Проведенные исследования выявили высокий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 на фо-

не относительно низкого уровня провоспалительных ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных в острой фазе заболевания. При этом, максимальные значения ИЛ-6 отмечались у детей раннего возраста, а ИЛ-10 — у детей грудного возраста. Выявлена связь ФНО-α с тяжестью ОКИ ($r = 0,42$; $p < 0,05$), что может иметь диагностическое и прогностическое значение. Получены данные, позволяющие предположить подавляющее влияние ФНО-α и ИЛ-10 на синтез мочевины (происходящем исключительно в печени) и возможную связь ИЛ-6 с реактивными изменениями в печени.

Таким образом, исследования цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей свидетельствовали о выраженности системной воспалительной реакции, ее связи с активацией Th-2 иммунного ответа и с возможным негативным воздействием на морфофункциональное состояние печени.

Литература/References:

1. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И., Ермоленко Е.И., Гостев В.В., Лобзин Ю.В. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 1: 90—104.
 Gonchar N.V., Ermolenko K.D., Klimova O.I., Ermolenko E.I., Gostev V.V., Lobzin Yu.V. Bacterial intestinal infections with hemocolitis syndrome in children: etiology, laboratory diagnosis. *Medicina Ekstremal'nyh Situacij = Medicine of Extreme Situations*. 2019; 1: 90—104. (in Russ.)
2. Yang S.C., Lin C.H., Aljuffali J.A., Fang J.Y. Current pathogenic *Escherichia coli* footborne outbreak cases and therapy development. *Arch. Microbiol.* 2017; 199(6): 811—825.
 DOI:10.1007/s00203-017-1393-y
3. Карцев Н.Н., Светоч Э.А. Эпидемиология, свойства и лабораторная диагностика шига-токсин-продуцирующих *Escherichia coli*. Бактериология. 2018; 3(1): 7—12.

- Kartsev N.N., Svetoch E.A. Epidemiology, properties and laboratory diagnosis of shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *Bakteriologiya = Bacteriology*. 2018; 3(1): 7–12. (in Russ.)
4. Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В., Иоффе М.Я., Раздьяконова И.В., Лазарева И.В., Ермоленко К.Д. Существует ли проблема этиотропной терапии инвазивных диарей (клинический случай). *Журнал инфектологии*. 2019; 11(1):104–112. Bekttereva M.K., Lobzin YU.V., Ioffe M.YA., Razd'yakonova I.V., Lazareva I.V., Ermolenko K.D. Is there a problem with etiotropic treatment of invasive diarrhea (clinical case). *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2019; 11(1):104–112. (in Russ.) DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-1-104-112
 5. Soon J.M., Seaman P., Baines R.N. *Escherichia coli* O104:H4 outbreak from sprouted seeds. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2013; 216(3): 346–354.
 6. Нагоева М.Х. Оценка состояния провоспалительных и противовоспалительных циткинов у больных бактериальной ангиной. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; XIV(1): 85–88. Nagoeva M.H. Assessment of a condition of pro-inflammatory and antiinflammatory cytokines at patients with bacterial quinsy. *Vestnik novyh Medicinskih Tekhnologij*. 2009; XIV(1): 85–88. (in Russ.)
 7. Biesiada G., Czepiel J., Ptak-Belovska A., Targosz A., Krzysiek-Maczka G., Strzalka M., Konturek S.J., Brzozowski T., Mach T. Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J. Physiol. Pharmacol*. 2012; 63(5): 471–481.
 8. Попова О.П., Федорова И.М., Котелева А.С.И., Скирда Т.А., Бляхер М.С., Бунин С.В. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и хламидийной инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2018; 17(3):16–21. Popova O.P., Fedorova I.M., Koteleva A.S.I., Skirda T.A., Blyaher M.S., Bunin S.V. Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and chlamydial infection in children. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2018; 17(3):16–21. (in Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-16-21>
 9. Железникова Г.Ф., Раздьяконова И.В., Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Монахова Н.Е. Калицивирусная инфекция и цитокиновый статус у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 54(6): 82–87. Zheleznikova G.F., Razd'yakonova I.V., Tihomirova O.V., Bekttereva M.K., Monakhova N.E. Calicivirus infection and cytokine status in children. *Rossiiskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2009; 54(6): 82–87. (in Russ.)
 10. Бабик Р.К., Сагалова О.И. Оптимизация диагностики вирусных и бактериальных кишечных инфекций у детей и взрослых. *Инфекционные болезни*. 2015; 13(2): 46–54. Babik R.K., Sagalova O.I. Optimizing the diagnosis of viral and bacterial intestinal infections in children and adults. *Infekcionnye Bolezni= Infectious Diseases*. 2015; 13(2): 46–54. (in Russ.)
 11. Тагирова З.Г., Ахмедов Д.Р., Омарова С.М., Абусева А.С. Уровень и динамика цитокинов у больных острой бактериальной дизентерией. *Вестник ДГМА*. 2016; 2(19): 21–25. Tagirova Z.G., Ahmedov D.R., Omarova S.M., Abusueva A.S. Level and dynamics of cytokines at patients with sharp bacterial dysentery. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii =Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2016; 2(19): 21–25. (in Russ.)
 12. Касымов И.А., Шарапова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты сальмонеллеза *typhimurium* у детей. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(1): 42–46. Kasymov I.A., Sharapova G.M. Clinical and immunological aspects of salmonellosis *typhimurium* in children. *Infekcionnye Bolezni=Infectious Diseases*. 2011; 9(1):42–46. (in Russ.)
 13. Sowmyanarayanan T.V., Ramani S., Sarkar R., Arumugam R., Warier J.P., Moses P.D., Simon A., Agarwal I., Bose A., Arora R., Kang G. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring hospitalization. *Vaccine*. 2012; 30(1):A167-172. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.07.145.
 14. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Lo Vecchio A., Szajevska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *JPGN*. 2014; 59(1): 132–152.
 15. Железникова Г.Ф., Бехтерева М.К., Волохова О.А., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов и общего иммуноглобулина Е при сальмонеллезе у детей разного возраста. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3(3): 279–284. Zheleznikova G.F., Bekttereva M.K., Volohova O.A., Monakhova N.E. Clinical significance of serum cytokine levels and total immunoglobulin E in salmonellosis in children of different ages. *Infekciya i Immunitet=Infection and Immunity*. 2013; 3(3):279–284. (in Russ.)
 16. Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Клишко Н.Н. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(4): 5–13. Serebryanaya N.B., Yakuceni P.P., Klimko N.N. The role of platelets in the pathogenesis of bacterial infections. *Zhurnal Infektologii = Journal of Infectology*. 2017; 9(4): 5–13. (in Russ.) DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13
 17. Головкин А.С., Шабалдин А.В., Лисаченко Г.В. Возрастные особенности продукции цитокинов в крови у детей г. Кемерово. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2007; 4(31):16–18. Golovkin A.S., SHabaldin A.V., Lisachenko G.V. Age features of cytokine production in the blood of children in Kemerovo. *Mat' i Ditya v Kuzbasse=Mother and Child in Kuzbass*. 2007; 4(31):16–18. (in Russ.)
 18. Жаркова Т.С., Кузнецов С.В., Губарь С.О. Значение медиаторов воспаления в формировании вариантов течения кишечной инфекции у детей. *Здравоохранение Таджикистана*. 2017; 1(332): 15–20. Zharkova T.S., Kuznecov S.V., Gubar' S.O. The value of inflammatory mediators in the formation of variants of intestinal infection in children. *Zdravoohranenie Tadzhhikistana=Health Service In Tajikistan*. 2017; 1(332):15–20. (in Russ.)

Информация о соавторах:

Климова Ольга Ивановна (Olga Klimova), очный аспирант отдела кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург; oliaklimova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7936-0399>

Лобзин Юрий Владимирович (Yurij Lobzin), директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, 197022, г. Санкт-Петербург, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН, з.д.н. РФ; niidi@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Алексеева Лидия Аркадьевна (Lidiya Alekseeva), д.б.н., руководитель отдела клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург; kldidi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7594-1978>

Монахова Нина Евгеньевна (Nina Monakhova), научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург; immidi@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1717-0781>

Статья поступила 11.09.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций

^{1,2} В. В. Косенчук, ¹ Т. Н. Рыбалкина, ^{1,2} Р. Е. Бошнян, ¹ Н. В. Каражас, ¹ М. Н. Корниенко,
¹ П. А. Веселовский, ¹ М. Ю. Лысенкова, ³ М. С. Савенкова, ² М. Ю. Иванова

¹ ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва,

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва,

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

В исследовании показана высокая выявляемость маркеров герпесвирусных (ГВ) инфекций среди матерей — от 71% до 98% ВПГ, ВЭБ и ЦМВ и от 29% до 58% ВГЧ-6. Наиболее частым этиологическим агентом внутриутробных инфекций среди ГВ остается ВПГ — маркеры активной инфекции, вызванной этим вирусом, были обнаружены у 28,3%. При установлении источника инфекции, на примере 4 из 10 случаев активной инфекции ВГЧ-6, представлена трудность его определения при отсутствии данных в ранние сроки беременности. Маркеры активной пневмоцистной инфекции выявляли только у матерей: в группе с детьми в возрасте до 21 дня включительно — в 21—27% случаев, с детьми в возрасте от 22 до 28 дней — в 15—21%. Помимо неспецифической полиорганной недостаточности при ВУИ (26,3%) наблюдались и поражения только одной системы органов: чаще диагностировали гипоксическо-геморрагические поражения центральной нервной системы — 17%, а также или менингит и/или энцефалит, или гепатит, или пневмонию, или нарушения гемопоэза, или сыпь. У 17,5% детей из группы сравнения, т.е. без каких-либо клинических проявлений внутриутробных инфекций, были обнаружены маркеры активных герпесвирусных инфекций.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, оппортунистические инфекции, патология беременности, герпесвирусы, пневмоцисты

The role of opportunistic pathogens as etiological agents of intrauterine infections

^{1,2} V. V. Kosenchuk, ¹ T. N. Rybalkina, ^{1,2} R. E. Boshyan, ¹ N. V. Karazhas, ¹ M. N. Kornienko,

¹ P. A. Veselovsky, ¹ M. Yu. Lysenkova, ³ M. S. Savenkova, ² M. Yu. Ivanova

¹ N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

The study showed a high prevalence of markers of herpesvirus infections among mothers — from 71% to 98% of HSV, EBV and CMV infections and from 29% to 58% of HHV-6 infection. HSV remains the most common etiological agent of intrauterine infections among herpesviruses — markers of active infection caused by this virus were found in 28.3% samples. The difficulty of determining the source of infection in the absence of data in the early stages of pregnancy is presented on 4 out of 10 cases of active HHV-6 infection. Markers of active pneumocystic infection were detected only in mothers: in the group with children under the age of 21 days — in 21—27% of cases, with children aged 22 to 28 days — in 15—21%. In addition to non-specific multiple organ failure during intrauterine infections (26.3%), only one organ system was observed: hypoxic-hemorrhagic lesions of the central nervous system were diagnosed more often — 17%, as well as meningitis/encephalitis, or hepatitis, or pneumonia, or disorders of hematopoiesis, or rash. In 17.5% of children from the comparison group, i.e. without any clinical manifestations of intrauterine infections, markers of active herpes virus infections were detected.

Keywords: intrauterine infections, opportunistic infections, pathology of pregnancy, herpesviruses, pneumocystis

Для цитирования: В. В. Косенчук, Т. Н. Рыбалкина, Р. Е. Бошнян, Н. В. Каражас, М. Н. Корниенко, П. А. Веселовский, М. Ю. Лысенкова, М. С. Савенкова, М. Ю. Иванова. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций. Детские инфекции. 2019; 18(3):17-24 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24>

For citation: V. V. Kosenchuk, T. N. Rybalkina, R. E. Boshyan, N. V. Karazhas, M. N. Kornienko, P. A. Veselovsky, M. Yu. Lysenkova, M. S. Savenkova, M. Yu. Ivanova. The role of opportunistic pathogens as etiological agents of intrauterine infections. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(3):17-24 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24>

Контактная информация: Косенчук Валерий Владиславович (Valeriy Kosenchuk), лаб.-иссл. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; Laboratory of the epidemiology of opportunistic infections, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology; Moscow, Russia; ryk357@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4670-7151>

Внутриутробные инфекции (ВУИ) остаются актуальной проблемой педиатрии и неонатологии: они занимают третье место в структуре заболеваемости новорожденных и перинатальной смертности после дыхательных расстройств и врожденных пороков развития. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к росту заболеваемости ВУИ [1, 2]. Этиологическими агентами ВУИ могут быть различные возбудители, а клиническая симптоматика не включает патогномичные признаки: возможны задержка внутриутробного развития (ЗВУР), дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, неврологические нарушения, сыпь, желтуха, гепатоспленомегалия и др. В дальнейшем осложнения ВУИ могут привести к ранней инвалидизации детей.

В настоящее время все более актуальными причинами ВУИ становятся возбудители оппортунистических инфекций (ОИ), среди которых преобладают герпесвирусы (ГВ). Антитела к вирусам простого герпеса (ВПГ) 1-го

и 2-го типа присутствуют у 10% детей в возрасте до 4 лет жизни и практически у 90% взрослого населения планеты [3], к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) — также до 90%, цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) — от 50 до 80% [4]. Для ГВ характерна длительная персистенция в организме в латентной форме, осложняющаяся манифестацией инфекционного процесса у иммунокомпрометированных лиц, в т. ч. при физиологической иммуносупрессии у беременных, что является одним из ключевых факторов риска ВУИ.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) плода и новорожденного способны приводить к необратимым повреждениям внутренних органов [5, 6]. Наиболее изучены инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом, которые были включены в комплекс TORCH-инфекций. ЦМВ обладает тропизмом к лимфоидной ткани, органам зрения и слуха, у новорожденных с ЦМВ-инфекцией (ЦМВИ) развиваются хориоретинит,

Таблица 1. Интерпретация результатов комплексной лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций (у матерей)
Table 1. Interpretation of the results of a complex laboratory diagnostics of herpesvirus infections (in mothers)

Стадии развития заболевания			Маркеры инфекции и методы исследования						
			IgM (ИФА)	IgG, индекс avidности (ИФА)	Поздние антигены (НРИФ)	Ранние антигены (БКМ)	Репродукция вируса (БКМ)	ДНК (ПЦР)	
Нет встречи с возбудителем			—	—	—	—	—	—	
Активная инфекция	Острая первичная инфекция	Первичная очень ранняя инфекция (вирусемия)	—	—	—	+	+	+	
		Ранняя инфекция	+	—	—	+	—	+	
			+	+ (в титре ниже диагностического, низкоавидные антитела)		—	+	—	+
			+	+ (начальные диагностические титры, низкоавидных антител)		—	+ /—	— / +	+
		Разгар	+	+ (в титре выше диагностического, низкоавидные антитела)		+	—	+	+
	Конец	+ /—	+ (в диагностической сероконверсии, низкоавидные антитела)		+ /—	—	+ /—	+ /—	
	Реактивация	Начало	+ /—	+ (диагностические титры, высокоавидных антител)		— / +	+ /—	— / +	+
		Разгар	—	+ (в титре, превышающем диагностическую сероконверсию, высокоавидные антитела)		+	—	+	+
Реконвалесценция (завершение острой инфекции или стадии реактивации)			—	+ (высокоавидные антитела в диагностической сероконверсии)		—	—	—	
Латентная инфекция	Инфицирование без развития заболевания		—	+ (в титре ниже диагностического, высокоавидные антитела)		—	—	—	
	Давно перенесенная инфекция		—	+ (в титре выше диагностического, но не превышающем диагностическую сероконверсию, высокоавидные антитела)		—	—	—	
	Носительство		—	—	+	—	+ /—	+	
					(в слюне, моче, мокроте)		(в слюне, моче, мокроте)	(в слюне, моче, мокроте)	

увейт, атрофия зрительных и слуховых нервов, снижение иммунологической реактивности и др. [7]. ВУИ, вызванная ВПГ, характеризуется мультиорганным поражением (кардиомиопатия, врожденная пневмония, гепатит и др.) и неврологическими расстройствами (герпетический энцефалит, вентрикуломегалия и др.) [8, 9].

Неясна роль других ГВ при ВУИ: вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусов герпеса человека 6 и 7 типов (ВГЧ-6, -7) — мало изучена их распространенность у беременных, детей разного возраста, их клиническое значение, не разработаны рекомендации по ведению ВЭБ-инфекции (за исключением инфекционного мононуклеоза) и ВГЧ-6-инфекции (ВГЧИ-6). ВЭБИ у новорожденных может приводить к поражению различных органов и патологической иммуносупрессии [10]. ВГЧИ-6 сопровождается неспецифическими симптомами, но в даль-

нейшем при воздействии неблагоприятных факторов возможна ее реактивация с развитием внезапной экзантемы, лихорадки неясного генеза, синдрома хронической усталости, иммунной нейтропении, также была выявлена взаимосвязь между ВГЧ-6 и рассеянным склерозом [11, 12]. ГВИ на ранних сроках гестации могут привести к врожденным порокам развития, фетоплацентарной недостаточности с ЗВУР, причем более тяжелые формы характерны для микст-инфекции [13].

Не менее актуальны и другие возбудители оппортунистических инфекций: был описан случай врожденного генерализованного пневмоцистоза, сопровождавшийся врожденной пневмонией с интерстициальным фибрированием легких и врожденным пороком сердца, причем пневмоцисты были обнаружены практически во

Таблица 2. Выявление различных стадий герпесвирусных инфекций у матерей
Table 2. Prevalence of different stages of herpes virus infections in mothers

Матери и число обследованных/ Mothers and the number of examined	Инфекция/ Infection	Стадии заболевания/Stages of disease										Итого с маркерами ГВИ/ Total with infection markers	
		Активная/Active						Реконвалесценция/Reconvalescence		Латентная/Latent			
		Острая/Acute		Реактивация/Reactivation		Итого/Total							
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Детей в возрасте до 21 дня/ Of children under 21 days n = 52	ВПГ/HSV	2	3,8	16	30,8	18	34,6	19	36,5	14	26,9	51	98,1
	ВЭБ/EBV	1	1,9	10	19,2	11	21,2	3	5,8	34	65,4	48	92,3
	ЦМВ/CMV	2	3,8	9	17,3	11	21,2	8	15,4	27	51,9	46	88,5
	ВГЧ-6/HHV-6	1	1,9	7	13,5	8	15,4	1	1,9	17	32,7	26	50,0
Детей в возрасте от 22 до 28 дней/ Of children aged 22 to 28 days n = 21	ВПГ/HSV	1	4,8	2	9,5	3	14,3	10	47,6	7	33,3	20	95,2
	ВЭБ/EBV	0	0,0	2	9,5	2	9,5	5	23,8	9	42,9	16	76,2
	ЦМВ/CMV	0	0,0	2	9,5	2	9,5	1	4,8	12	57,1	15	71,4
	ВГЧ-6/HHV-6	1	4,8	0	0,0	1	4,8	0	0,0	5	23,8	6	28,6
Детей группы сравнения/ Of children of comparison group n = 40	ВПГ/HSV	0	0,0	5	12,5	5	12,5	12	30,0	18	45,0	35	87,5
	ВЭБ/EBV	1	2,5	2	5,0	3	7,5	6	15,0	27	67,5	36	90,0
	ЦМВ/CMV	2	5,0	2	5,0	4	10,0	1	2,5	28	70,0	33	82,5
	ВГЧ-6/HHV-6	2	5,0	2	5,0	4	10,0	3	7,5	17	42,5	23	57,5

всех тканях погибшего новорожденного [14]. Стоит отметить, что пневмоцистная инфекция матери, осложненная дыхательной недостаточностью, может привести к нарастающей гипоксии плода и ЗВУР [15].

Цель исследования — изучить роль возбудителей оппортунистических возбудителей как этиологических агентов внутриутробных инфекций, распространенность их среди новорожденных и их матерей, определить ведущие клинические проявления при этих инфекциях.

Материалы и методы исследования

На маркеры ОИ были обследованы 115 новорожденных и 113 их матерей из ДГКБ Св. Владимира и НПЦ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Исследование являлось проспективным обсервационным когортным. Исследуемые пары мать-дети были разделены на 3 группы по возрасту новорожденных: до 21 дня включительно (53 новорожденных и 52 их матери), от 22 до 28 дней (22 новорожденных и 21 их мать) и дети от 1 до 14 дней (40 пар мать-дети) — группа сравнения. В критерии включения в первую группу помимо возраста новорожденных до 21 дня входил диагноз ВУИ. Во вторую группу: от 22 до 28 дней, установленный ранее диагноз ВУИ без лабораторного подтверждения. Данная группа детей была выделена в связи с тем, что после третьей недели жизни не представляется возможным дифференцировать внутриутробное инфицирование от постнатального [16]. В группу сравнения вошли дети с отсутствием каких-либо клинических признаков внутриутробной инфекции. Возраст всех обследованных матерей составлял от 19 до 42 лет.

Критерий невключения в любую группу — наличие в паре других инфекционных заболеваний, передающихся ante- и интранатально: токсоплазмоз, краснуха, ветряная оспа, ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез.

На маркеры ГВИ — ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 и пневмоцистоза были исследованы сыворотки и клетки крови новорожденных и их матерей комплексом следующих методов: иммуноферментный анализ (ИФА), непрямая реакция иммунофлуоресценции (НРИФ), быстрый культуральный метод (БКМ). Методом ИФА в сыворотках крови определяли антитела класса IgM и IgG к указанным возбудителям (наборы реагентов «Вектор-Бест», РФ), за исключением IgM к ВГЧ-6 (методом НРИФ, набор реагентов «Euroimmun AG», Германия) и IgM и IgG к пневмоцистам (наборы реагентов «ПневмоцистоСтрип», МедГамал ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Детекцию ГВ и их антигенов в клетках крови проводили, используя НРИФ; применяя БКМ, который считается «золотым стандартом» диагностики данных инфекций, в клеточных культурах Vero и M-19 выявляли репродукцию ВПГ и ВЭБ или ранние антигены ЦМВ и ВГЧ-6. Стадии ГВИ у матерей устанавливали по критериям (табл. 1), разработанным Каражас Н.В. с соавторами [17]. У новорожденных диагностировали активную инфекцию по следующим маркерам: общие антигены вирусов в клетках крови, ранние антигены или репродукция вируса в культуре клеток, специфические IgM в сыворотке крови. Другие стадии ГВИ без вышеперечисленных маркеров дифференцировать не

Таблица 3. Выявление различных маркеров герпесвирусных инфекций у детей
Table 3. Prevalence of different markers of herpesvirus infections among newborns

Группы и число обследованных/ Groups and the number of examined	Инфекция/ Infection	Наличие маркеров/ Presence of markers			
		Активной инфекции/ Of active infection		Только материнские антитела/ Only maternal antibodies	
		n	%	n	%
Новорожденные до 21 дня/ Newborns under 21 days n = 53	ВПГ/HSV	15	28,3	37	69,8
	ВЭБ/EBV	6	11,3	41	77,4
	ЦМВ/CMV	12	22,6	35	66,0
	ВГЧ-6/HHV-6	9	17,0	15	28,3
Новорожденные от 22 до 28 дней/ Newborns aged 22 to 28 days n = 22	ВПГ/HSV	3	13,6	18	81,8
	ВЭБ/EBV	4	18,2	14	63,6
	ЦМВ/CMV	1	4,5	17	77,3
	ВГЧ-6/HHV-6	2	9,1	2	9,1
Группа сравнения/ Comparison group n = 40	ВПГ/HSV	2	5,0	33	82,5
	ВЭБ/EBV	3	7,5	33	82,5
	ЦМВ/CMV	4	10,0	28	70,0
	ВГЧ-6/HHV-6	2	5,0	23	57,5

представлялось возможным, т.к. в крови у новорожденных циркулируют преимущественно материнские IgG.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в MS Excel с использованием критерия χ^2 Пирсона, критерия Стьюдента и оценки доверительных интервалов.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных матерей показана высокая выявляемость маркеров ГВИ во всех группах (табл. 2) — от 71% до 98% ВПГ, ВЭБ и ЦМВ и от 29% до 58% ВГЧ-6. Наиболее частой причиной ВУИ среди герпесвирусов остается ВПГ: маркеры активной инфекции, вызванной этим вирусом были выявлены у 28,3% детей в возрасте до 21 дня жизни (табл. 3), в группе сравнения частота этих маркеров на 23,2% меньше и не превышала 5,0% ($p < 0,001$). Схожая картина выявлена у матерей: маркеры острой ВПГИ — у 3,8%, реактивации — у 30,8%, в группе сравнения частота выявления на 22,1% реже, диагностировали только реактивацию герпетической инфекции ($p < 0,001$). Внутриутробная инфекция была обусловлена маркерами активной ЦМВИ в 22,6% случаев, ВГЧИ-6 — в 17% случаев, ВЭБИ — в 11,3% случаев. У матерей этих детей активные ВЭБИ и ЦМВИ были обнаружены в 21,2% случаев, ВГЧИ-6 — в 15,4%. Стоит отметить, что маркеры реактивации ВЭБИ в группе матерей с детьми в возрасте до 21 дня определяли на 14,2% чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Различия по другим ГВИ между группами у детей и их матерей статистически незначимы. Также в группе срав-

нения в 100% случаев из 23 пар материнские антитела IgG к ВГЧ-6 были переданы плоду.

В группе новорожденных до 21 дня жизни все активные инфекции, вызванные ВПГ в 15 случаях, ВЭБ в 3 и ЦМВ в 11 случаях, развились в результате внутриутробной передачи возбудителей от матери (табл. 4) — у матерей выявляли маркеры реконвалесценции или активных ГВИ с большими титрами IgG, чем у их новорожденных детей, что свидетельствовало о давности инфицирования. Только в одной паре ВУИ была вызвана ВПГ-2 — у новорожденного (24-х суток жизни) определяли антитела IgM, а также IgG в титре ниже диагностического к ВПГ-2, к ВПГ-1 антитела отсутствовали, при этом у матери были выявлены IgM к ВПГ-2, IgG в титре ниже диагностического и к ВПГ-2, и к ВПГ-1. В другой паре у матери была диагностирована ВПГИ в стадии реактивации, ЦМВИ в стадии реконвалесценции и латентные ВЭБИ и ВГЧИ-6, в то время как у новорожденного (9-ти суток жизни) выявлены материнские антитела к ВЭБ, ВГЧ-6, к ВПГ-1 — выше диагностического титра и активная ЦМВИ (общие антигены в клетках крови, ранние антигены в культуре клеток). На фоне предшествующей ЦМВИ у матери могла возникнуть иммуносупрессия, что вызвало реактивацию ВПГИ, при этом произошла внутриутробная передача плоду только ЦМВ. Это свидетельствует о том, что у беременных с активной инфекцией, вызванной одним из герпесвирусов, необходимо в дальнейшем комплексно оценивать маркеры всех ГВИ.

В той же группе (дети до 21 дня жизни) в 6 парах наиболее вероятным источником ВГЧ-6 была мать, т.к. у

Таблица 4. Распределение активных ГВИ детей по вероятному источнику инфицирования
Table 4. Distribution of active herpesvirus infection by probable source of infection

Вероятный источник инфицирования/ Probable source of infection	Контингент обследованных/ Contingent of the examined	ВПГ/ HSV	ВЭБ/ EBV	ЦМВ/ CMV	ВГЧ-6/ HHV-6	Итого/ Total
		n	n	n	n	n
Вероятная внутриутробная передача/ Probable intrauterine transmission	До 21 дня/ Under 21 days	15	3	11	6	35
	Группа сравнения/ Comparison group	1	2	2	1	6
Маркеры активной ГВИ и у матери, и у ребенка/ Markers of active infection in both mother and child	От 22 до 28 дней/ Aged 22 to 28 days	2	3	1	1	7
	До 21 дня/ Under 21 days	0	0	0	3	3
Источник инфицирования не установлен/ Source of infection hasn't been established	От 22 до 28 дней/ Aged 22 to 28 days	0	0	0	1	1
	Группа сравнения/ Comparison group	1	1	0	0	2
Маркеры активной ГВИ только у матери/ Markers of active infection only in mother	До 21 дня/ Under 21 days	5	4	2	1	12
	От 22 до 28 дней/ Aged 22 to 28 days	1	1	0	0	2
	Группа сравнения/ Comparison group	2	2	2	0	6

детей на момент обследования были обнаружены антигены вируса, в т.ч. ранние в культуре клеток. В других 4 парах у новорожденных в возрасте 3, 7, 16 и 27 суток жизни источник инфицирования ВГЧ-6 установлен не был: в 3 случаях у детей — острая ВГЧИ-6 с положительным результатом на IgM, в 1 случае (16-ти суток жизни) — обнаружен только антиген в клетках крови, а антитела класса IgM не выявлены. При этом у их матерей имела место латентная ВГЧИ-6 (низкие титры IgG при отсутствии каких-либо других маркеров инфекции). Возможно, мать перенесла активную инфекцию в I или во II триместрах беременности, во время которой возбудитель был передан плоду, что явилось причиной продукции IgM у 3-х и 7-ми-суточных новорожденных. Подобная ситуация была обнаружена также в одной паре из группы сравнения: у ребенка без каких-либо симптомов были обнаружены активные инфекции ВПГ и ВЭБ (общие антигены в клетках крови и репродукция вирусов в культуре клеток), а титр IgG к этим вирусам значительно превосходил материнские (у матери IgG были ниже диагностического). Исследование на маркеры ВЭБ и ВГЧ-6 в пренатальный скрининг не входит, в связи с чем выявить при стертой клинической картине и вовремя назначить терапию не представлялось возможным. Дети в возрасте 16 и 27 суток, вероятно, были инфицированы от окружающих: близких родственников, возможно — от медперсонала. При постановке ИФА нельзя исключать возможность неспецифического реагирования тест-систем, в т.ч. в результате поликлональной стимуляции иммунной системы обследуемого другим возбудителем.

В группе детей от 22 до 28 дней жизни было зарегистрировано 7 активных ГВИ, но точно источник заражения определить нельзя: они могли быть инфицированы

как от медперсонала и близких родственников, так и внутриутробно — это свидетельствует о необходимости своевременной диагностики ВУИ.

В группе практически здоровых в 6 случаях были диагностированы ГВИ у новорожденных и наиболее вероятным источником инфицирования были их матери. Стоит отметить, что, несмотря на отсутствие клинической картины к таким парам мать-дети должны быть применены соответствующие меры по лечению как ребенка, так и матери для предотвращения последующих осложнений ГВИ.

Среди обследованных пар также были выявлены матери с активными ГВИ, у детей которых были обнаружены только материнские IgG: 12 в группе с детьми до 21 дня жизни, 2 в группе с детьми от 22 до 28 дней жизни и 6 — в группе сравнения. У одной из матерей присутствовали маркеры активных ГВИ (ВПГ, ЦМВ и ВГЧ-6), свидетельствующие о наличии активности заболевания, в то время как у ее ребенка (10-ти суток жизни) — только материнские IgG. Новорожденные в подобных парах находятся в группе риска, так как мать может стать источником ГВ при кормлении или контактной передаче вируса — соответственно, в аналогичных парах должны осуществляться лечебно-профилактические мероприятия.

Во всех обследованных группах у матерей преобладали смешанные ГВИ, что является типичным для данных инфекций в связи с их высокой распространенностью среди населения (рис. 1). Во всех группах преобладали инфекции, обусловленные 3 герпесвирусами, преобладавало сочетание ВПГ, ВЭБ и ЦМВ, статистически значимых различий между группами выявлено не было. Среди ассоциаций 2 герпесвирусов не обнаружено микст-инфекций ВПГ с ВГЧ-6, ЦМВ с ВГЧ-6. Выявляемость других сочетаний была примерно одинакова.

Таблица 5. Ведущие клинические проявления при герпесвирусных инфекциях у новорожденных
Table 5. The leading clinical manifestations of herpesvirus infections in newborns

Ведущие клинические проявления/ The leading clinical manifestations	ВПГ/HSV		ВЭБ/EBV		ЦМВ/CMV		ВГЧ-6/HHV-6		Микст-инфекция (2 ГВ)/ Mixed infection with 2 viruses		Итого/ Total Итого		Не ассоциированные с ГВ/ Not associated with herpesviruses	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Менингит/энцефалит/ Meningitis/encephalitis	3	4,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0	4	5,3	1	1,3
Пневмония/ Pneumonia	0	0,0	0	0,0	1	1,3	2	2,7	0	0,0	3	4,0	5	6,7
Гепатит/ Hepatitis	2	2,7	0	0,0	0	0,0	1	1,3	1	1,3	4	5,3	0	0,0
Нарушения гемопоэза/ Disorders of hematopoiesis	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	1	1,3	2	2,7
Сыпь/ Rash	0	0,0	0	0,0	2	2,7	0	0,0	0	0,0	2	2,7	0	0,0
Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС/ Hypoxic hemorrhagic lesions of central nervous system	7	9,3	3	4,0	1	1,3	1	1,3	1	1,3	13	17,3	9	12,0
Неспецифические, полиорганные поражения/ Nonspecific multiple organ lesions	6	8,0	2	2,7	4	5,3	2	2,7	2	2,7	16	21,3	15	20,0
Бессимптомное течение острой инфекции (группа сравнения)/ Asymptomatic form of acute infection (comparison group)	1	2,5	2	5,0	2	5,0	1	2,5	1	2,5	7	17,5	—	—

Моноинфекция выявлена только у одной матери и вызвана ВПГ. Отсутствие маркеров ГВИ как у матерей, так и их новорожденных зарегистрировано не было.

Чаще всего клиническая картина ВУИ, этиологическими агентами которых являются ГВ (табл. 5), неспецифична и носит характер полиорганного поражения: могут наблюдаться лихорадка, гепатоспленомегалия, желтуха, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность, неврологические нарушения, сыпь, ЗВУР — в данной выборке у 21% пациентов клинические проявления, из которых на ВПГ приходится 8%, ЦМВ — 5%, ВЭБ и ВГЧ-6 — по 3%. Возможно и атипичное течение инфекции с преобладанием поражения одного органа: чаще диагностировали гипоксически-геморрагические поражения центральной нервной системы (ЦНС) — 17%, также регистрировали или менингит и/или энцефалит, или гепатит, или пневмонию, или нарушения гемопоэза, или только сыпь. Необходимо отметить, что у 17,5% детей из группы сравнения, т.е. без каких-либо клинических проявлений ВУИ, были

обнаружены маркеры активных ГВИ, указывающие на бессимптомное течение этих заболеваний.

Также все пары мать-дети были обследованы на маркеры другой оппортунистической инфекции — пневмоцистоза (рис. 2). Маркеры активной пневмоцистной инфекции (антитела класса IgM) у детей не выявлены. Они были обнаружены только у матерей: в группе с детьми в возрасте до 21 дня жизни — в 21—27% случаев, с детьми в возрасте от 22 до 28 дней — в 15—21%. Следует отметить, что часть клинических проявлений у новорожденных, не ассоциированных с ГВИ, могли быть следствием фетоплацентарной недостаточности на фоне активной пневмоцистной инфекции у матери, но достоверно это доказать не представляется возможным. Исключение составляла только одна пара — у новорожденного (20-ти суток жизни) была диагностирована пневмоцистная пневмония, которой сопутствовала церебральная ишемия: у самого ребенка выявляли IgM и IgG, у его матери антитела к пневмоцистам отсутствовали. Можно предположить, что источником инфекции были люди, контактировавшие

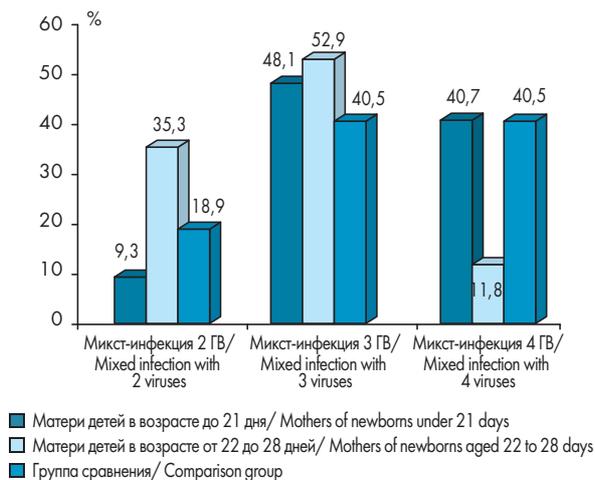


Рисунок 1. Частота микст-герпесвирусных инфекций среди матерей
Figure 1. Prevalence of mixed herpesvirus infections in mothers

с ребенком — медперсонал, близкие родственники. Таким источником могут стать и матери, у которых развивается активная пневмоцистная инфекция, но со стертой клинической картиной, т.к. в повседневной практике исследования на маркеры данной инфекции без определенных показаний не проводят.

Заключение

Таким образом, в данном исследовании было показано, что основным этиологическим агентом ВУИ среди герпесвирусов остается ВПГ, маркеры активной стадии инфекции ВПГ были выявлены у 28,3% детей с ВУИ и 34,6% их матерей. Такая ситуация может быть результатом неполноценного охвата беременных в рамках пренатального скрининга, в связи с чем женщины с активной инфекцией, но стертой клинической картиной, могут не получать надлежащую терапию, тем самым создавая риск развития инфекции у будущего ребенка.

Следует отметить, что маркеры активной пневмоцистной инфекции выявляли только у матерей (в группе с детьми в возрасте до 21 дня — в 21—27% случаев, с детьми в возрасте от 22 до 28 дней — в 15—21%). Исключение составила только одна пара, в которой инфицирование, вероятно, произошло не внутриутробно, а от окружающих. Тем не менее, матери с активным пневмоцистозом являются источниками инфекции, поэтому их новорожденные находятся в группе риска по заражению пневмоцистами.

Отсутствие данных об иммунном ответе за предыдущие месяцы беременности не позволяло установить источник инфицирования ВГЧ-6 в 4 из 10 пар мать-дитя. В то же время были выявлены матери с активными ГВИ, у детей которых были обнаружены только материнские IgG: 12 — в группе с детьми до 21 дня жизни, 2 — в группе с детьми от 22 до 28 дней жизни и 6 — в группе сравнения. Все это свидетельствует о необходимости расширения спектра исследований перинатального скрининга более, чем TORCH-комплекс. Следует включить обследо-

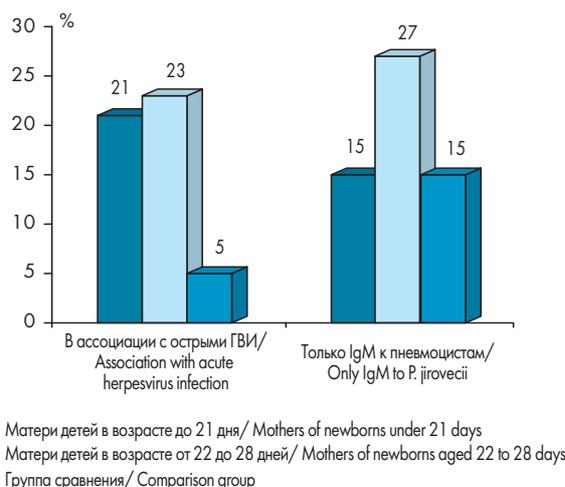


Рисунок 2. Частота выявления маркеров острой пневмоцистной инфекции среди матерей
Figure 2. Prevalence of markers of acute pneumocystic infection among mothers

вание на другие герпесвирусы — ВЭБ и ВГЧ-6 — для своевременной диагностики и комплексного подхода в ведении инфекций у беременных и профилактики ВУИ.

Среди описанных в данном исследовании случаев ВУИ, вызванных герпесвирусами, большинство имело неспецифические клинические проявления. При этом значительную часть составляли новорожденные, у которых инфекционный процесс затронул какой-либо один орган или одну систему органов. Так, гипоксически-геморрагические поражения ЦНС составили 17%. Этот результат может быть объяснен как естественный патоморфоз изучаемых инфекций, однако можно предположить и иную трактовку данного наблюдения: выявленные случаи — результат более полного и комплексного применения методов диагностики герпесвирусных инфекций.

Литература/References:

- Бердиярова Г.С., Анохина С.Т., Абентаева Б. А., Джумабеков Т. А. Анализ мониторинга критических состояний в неонатологии. Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2018; 3: 21—25. Berdiyarov G.S., Anohina S.T., Abentaeva B. A., Dzhumabekov T. A. Analysis of monitoring of critical conditions in neonatology. Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachej. 2018; 3: 21—25. (In Russ.)
- Афонин А.А., Линде В.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А. Современное состояние проблемы внутриутробных герпесвирусных инфекций у новорожденных детей. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012; 3: 19—22. Afonin A.A., V.A. Linde, A.J. Levkovich, M.A. Levkovich. Modern condition of the problem prenatal herpes virus infections at newborn children. Zhurnal Fundamental'noj Mediciny i Biologii. 2012; 3: 19—22. (In Russ.)
- Looker K.J., Magaret A.S., May M.T., Turner K.M., Vickerman P., Gottlieb S.L., Newman L.M. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. PLoS One. 2015; 10(10): e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
- Subramaniam A., Britt W. J. Herpesviridae Infection: Prevention, Screening, and Management. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2017; 61 (1): 1—20. doi: 10.1097/GRF.0000000000000335

5. Рыбалкина Т.Н., Н.В. Каражас, П.А. Савинков, Р.Е. Бошнян, М.Ю. Лысенкова, М.Н. Корниенко, П.А. Веселовский, Е.М. Бурмистров, Т.М. Лебедева, П.А. Маркин. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей. *Детские инфекции*. 2017; 16(3):10–19. Rybalkina T.N., N.V. Karazhas, P.A. Savinkov, R.E. Boshyan, M.Y. Lysenkova, M.N. Kornienko, P.A. Veselovsky, E.M. Burmistrov, T.M. Lebedeva, P.A. Markin. The importance of Herpesviruses in the Etiology of a Number of Infectious and Somatic Diseases of Children. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(3):10–19. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-3-10-19
6. Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. Инфекционные заболевания у детей: роль в возникновении соматической патологии. *Детские инфекции*. 2013; 12(3):3–8. Mazankova L.N., Grigor'ev K.I. Infectious Diseases in Children: the Role in the Occurrence of Somatic Pathology. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2013; 12(3):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2013-12-3-5-8>
7. Kawasaki H., Kosugi I., Meguro S. and Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int*. 2017; 67: 72–82. doi: 10.1111/pin.12502
8. Sloan J. K., Cawyer C.R., Drever N.S. Fetal ventriculomegaly and herpes encephalitis following primary maternal herpes simplex infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(4):463-464. doi: 10.1080/08998280.2017.11930231.
9. Margit T. et al. Novel Insights in Fetal Cardiomyopathy due to in utero Herpes Simplex Virus Infection. *Fetal Diagn Ther*. 2017. 42:236–239.
10. Pahlitzsch T.M.J., Helbig E.T., Sarioglu N., Hinkson L., von Weizsäcker K., Henrich W. Novel Insights in Fetal Cardiomyopathy due to in utero Herpes Simplex Virus Infection. *Fetal Diagn Ther* 2017; 42:236-239. doi: 10.1159/000475814
11. Афонасьева Т.М. Значение Эпштейна-Барр вирусной инфекции в патологии беременности. Перинатальное инфицирование плода. Здоровье и образование в XXI веке. 2017; 19(11): 13–17. Afonaseva T.M. The meaning of Epstein-Barr virus infection in pregnancy pathology. Perinatal infection of fetus. *Perinatal'noe inficirovanie ploda. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2017; 19(11): 13–17. (In Russ.)
12. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа Инфекция и иммунитет. 2015;5(1):7–14. Nikolskiy M.A., Golubcova V.S. Chromosomally integrated Human Herpesvirus 6. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015;5(1):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14>
13. Лаврентьева И.Н., Финогенова Н.А., Мамедова Е.А., Половцева Т.В., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Васильева М.Н., Румянцев А.Г. Влияние инфицированности герпесвирусами на длительность циркуляции антигранулоцитарных антител и сроки наступления ремиссии нейтропении у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2015; 94(1): 57–61. Lavrent'eva I.N., Finogenova N.A., Mamedova E.A., Polovceva T.V., Karazhas N.V., Kalugina M.Y., Vasil'eva M.N., Rumyanцев A.G. The effect of herpesvirus infection on the duration of circulation of antigranulocytic antibodies and the timing of the onset of neutropenia remission in young children. *Pediatrics*. 2015; 94(1):57–61. (In Russ.)
14. Дементьева Д.М., Безроднова С.М., Макаренко И.Н. О влиянии внутриутробных инфекций на возникновение врожденных пороков у детей. *Детские инфекции*. 2011; 10(2): 29–31. Demyent'eva D.M., Bezrodnova S.M., Makarenko I.N. On the Influence of Intrauterine Infections on Emergence of Congenital Malformations. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2011; 10(2):29–31. (In Russ.)
15. Самитова Э.Р., Савенкова М.С., Ермак Т.Н., Колтунов И.Е., Кисляков А.Н., Талалаев А.Г., Леонова Л.В., Шалатонин М.П., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Ю. Клинико-морфологическое наблюдение ребенка с врожденным пневмоцистозом. *Детские инфекции*. 2016; 15(2):57–61 Samitova E.R., Savenkova M.S., Ermak T.N., Koltunov I.E., Kislyakov A.N., Talalaeв A.G., Leonova L.V., Shalatonin M.P., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.Y. Clinical and Morphological Observation of a Child with Congenital Pneumocystis Infection. *Detskije Infektsii = Children's Infections*. 2016; 15(2):57–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-57-61>
16. Parisaei M., Hemelaar J., Govind A. HIV in pregnancy : a case of Pneumocystis (carinii) jiroveci pneumonia. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 281: 1. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1104-2>
17. Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2018; 4: 90. Izvekova I.Y., Mihajlenko M.A., Krasnova E.I. Citomegalovirusnaya infekciya v praktike vracha: sovremennyy algoritm diagnostiki i lecheniya. *Lechashchij Vrach*. 2018; 4: 90. (In Russ.)
18. Герпесвирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): метод. рекомендации [авторы-составители: Каражас Н.В., Мазанкова Л.Н., Рыбалкина Т.Н., Веселовский П.А., Лысенкова М.Ю., Бошнян Р.Е., Кистенева Л.Б., Корниенко М.Н., Полеско И.В., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Бурмистров Е.М.]. М.: Спецкнига, 2017:107. Karazhas N.V., Mazankova L.N., Rybalkina T.N., Veselovskij P.A., Lysenkova M.YU., Bosh'yan R.E., Kisteneva L.B., Kornienko M.N., Polesko I.V., Vyzhlova E.N., Shuvalov A.N., Burmistrov E.M. Herpesvirus infections at children (epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention): guidelines. Moscow: Speckniga, 2017: 107. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Рыбалкина Татьяна Николаевна (Tatiana Rybalkina), к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; rybalkinatn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2083-5307>

Бошнян Роман Евгеньевич (Roman Boshyan), к.м.н., науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Сеченовского Университета, Москва, Россия; rbrm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4789-4964>

Каражас Наталья Владимировна (Natalia Karazhas), д.б.н., профессор, руководитель лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; karazhas@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3840-963X>

Корниенко Мария Николаевна (Maria Kornienko), к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; kornienko2011@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5694-0435>

Лысенкова Мария Юрьевна (Maria Lysenkova), к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия; happyrdoctor-mk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4300-2260>

Веселовский Павел Андреевич (Pavel Veselovsky), мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия; pabloandriotti@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5610-4314>

Савенкова Марина Сергеевна (Marina Savenkova), д.м.н., профессор, профессор кафедры функциональной диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; mpsavenkov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>

Иванова Марина Юрьевна (Marina Ivanova), к. м. н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Сеченовского университета, Москва, Россия; ivanova_m_y@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7696-9809>

Статья поступила 02.08.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Профилактическая эффективность препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b при бронхиальной астме у детей

¹ Я. И. ЖАКОВ, ² Е. Е. МИНИНА, ² Л. В. МЕДВЕДЕВА

¹ Медицинский институт БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, Россия

Проведено проспективное когортное исследование с целью оценки влияния профилактического курса рекомбинантного интерферона альфа-2b (суппозитории и гель) на клиническое течение и цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты у детей с легкой бронхиальной астмой, основным триггером обострения которой являлись острые респираторные вирусные инфекции.

В исследование было включено 40 детей в возрасте от 1 до 7 лет (средний возраст — $4,8 \pm 0,2$ лет), половина из которых получали курс рекомбинантного интерферона альфа-2b по схеме в течение 29 дней. Проводилось цитологическое исследование назального секрета и индуцированной мокроты, мазков из зева и носа на респираторные вирусы методом ПЦР, методом ИФА в мокроте определяли уровни интерлейкина-10, фактора некроза опухоли альфа, интерферона альфа и иммуноглобулина E, на 1-й и 30-й день исследования.

Показано уменьшение количества обострений астмы на фоне острых респираторных инфекций в 4,5 раза. У детей, получивших рекомбинантный интерферон альфа-2b, отмечено уменьшение выраженности аллергического воспаления на уровне слизистых оболочек носа и бронхов. Значительно снизилось как среднее количество эозинофилов в мокроте — в 7,6 раз, так и число детей с эозинофилией мокроты ($\geq 3\%$). Уровень эозинофилов назального секрета через 2 месяца от начала исследования был ниже первоначального на 30%. Параллельно произошло снижение уровня IgE в мокроте на 35% и повышение уровня IL-10 в 1,5 раза. В группе детей, получавших рекомбинантный интерферон альфа-2b, 75% родителей положительно высказались о проведенном курсе. Не было отмечено нежелательных явлений на прием препарата ни в одном случае.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение курса рекомбинантного интерферона альфа-2b у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой для уменьшения эпизодов обострений, связанных с острыми респираторными заболеваниями.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, индуцированная мокрота, рекомбинантный интерферон альфа-2b

The prophylactic efficacy of a recombinant interferon alfa-2b drug in children with bronchial asthma

¹ Y. I. Zhakov, ² E. E. Minina, ² L. V. Medvedeva

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

A prospective cohort study was conducted to assess the effect of a recombinant interferon alpha-2b prophylactic course on cyto-immunological parameters of induced sputum in children with mild asthma, the main trigger of exacerbation of which was respiratory viral infections.

We examined 40 children aged 1 to 7 years with (mean age — 4.8 ± 0.2 years), half of whom received a course of recombinant interferon alpha-2b. The authors detected respiratory viruses in scrapings from throat and nose (PCR method) and evaluated the different cell counts, also the levels of interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, interferon alpha and immunoglobulin E on the 1st and 30th day of the study (ELISA method) were determined in sputum.

The number of asthma exacerbations, triggered by respiratory viral infection, decreased in 4.5 times against. In children who received recombinant interferon alpha-2b the count of sputum eosinophils and the number of children with sputum eosinophilia ($\geq 3\%$) reduced. After two months the level of nasal eosinophils was 30% lower than the start level. The level of IgE in induced sputum decreased by 35%, but the level of IL-10 was increased by 1.5 times. 75% of parents whose children received recombinant interferon alpha-2b, note positive effect of this drug.

There were no adverse events to receive the drug in any case. Thus, the use of recombinant interferon alpha-2b in children with virus-induced asthma to reduce episodes of exacerbations associated with acute respiratory diseases can be recommended.

Keywords: bronchial asthma, children, induced sputum, recombinant interferon alpha-2b

Для цитирования: Я. И. Жаков, Е. Е. Минина, Л. В. Медведева. Профилактическая эффективность препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b при бронхиальной астме у детей. Детские инфекции. 2019; 18(3):25-30 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-25-30>

For citation: Y.I. Zhakov, E.E. Minina, L.V. Medvedeva. The prophylactic efficacy of a recombinant interferon alfa-2b drug in children with bronchial asthma. *Det-skie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):25-30 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-25-30>

Контактная информация: Жаков Ярослав Игоревич (Yaroslav Zhakov), д.м.н., профессор кафедры детских болезней медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», Тюменская область, г. Сургут; MD, Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Medical Institute of Surgut State University, Surgut, Russia; eminina79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1741-8991>

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о значительном росте во всем мире количества больных бронхиальной астмой (БА), в том числе и в детском возрасте. Международными и национальными программами четко регламентирована ступенчатая базисная (противовоспалительная) терапия

БА в соответствии с тяжестью заболевания и его контролируемостью [1]. Одним из наиболее значимых триггеров обострения астмы в детском возрасте признаны респираторные вирусные инфекции.

В свою очередь дети с БА предрасположены к частым респираторным вирусным инфекциям, что связано с

наличием дисрегуляторных нарушений в системе интерферона (IFN), которые приводят к снижению синтеза всех типов интерферонов (альфа, бета и гамма).

В последние годы активно разрабатываются новые подходы к ведению детей с БА с включением в комплексную терапию препаратов интерферона и их индукторов [2, 3]. Препарат ВИФЕРОН® представляет собой рекомбинантный интерферон-альфа-2b, который выпускается в виде суппозитория, мази, геля; содержит также альфа-токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту (суппозитории) в качестве антиоксидантов. Данный препарат официально разрешен фармакологическим комитетом Минздрава России к использованию у детей с периода новорожденности и недоношенных, обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом. Было показано, что через 3 месяца от начала лечения препаратом интерферона способность к продукции IFN-альфа у большинства детей с БА соответствовала показателям здоровых детей. Установлено, что применение препарата ВИФЕРОН® способствовало уменьшению частоты острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в 4 раза, а также снижению количества обострений астмы на фоне респираторных инфекций в 3 раза, что положительно влияло на течение основного заболевания [2, 3].

Цель исследования: оценить влияние профилактического курса препарата ВИФЕРОН® (суппозитории и гель) на клиническое течение, клеточный состав и иммунологические показатели индуцированной мокроты у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование. Наблюдались дети с легкой бронхиальной астмой по мере обращаемости к аллергологу в МАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 г. Челябинска за период январь-февраль 2018 г.

Критерии включения: возраст от 1 года до 7 лет, наличие бронхиальной астмы легкой степени тяжести (в соответствии с критериями «Национальной программы», 2017 [1]), отсутствие противопоказаний к применению препарата ВИФЕРОН®, отсутствие терапии препаратами группы цитокинов и их индукторов в течение предыдущих 4 недель до начала исследования, согласие на участие в исследовании (получено информированное согласие родителей на проведение исследования). Критерии исключения: аутоиммунные заболевания, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет), тяжелые заболевания системы кроветворения, эпилепсия и другие заболевания ЦНС, вакцинация, обострение БА или острая респираторная инфекция в течение последних 4 недель до начала исследования, базисная терапия БА ингаляционными кортикостероидами.

В исследование было включено 40 детей с БА, которые были рандомизированы на 2 группы:

— первая группа (основная) — 20 пациентов с БА, которым были назначены препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®) в форме ректальных суппозитория и геля для наружного и местного применения по схеме;

— вторая группа (сравнения) — 20 пациентов с БА, которые не получали препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b.

Базисную терапию БА дети в группах 1 и 2 либо не получали, либо получали ее не менее 1 месяца до момента включения в исследования (монтелукаст) и она была сопоставима между группами.

Третью группу (контрольную) составили 10 условно здоровых детей без БА и других атопических заболеваний, которые не получали терапию по поводу профилактики острых респираторных заболеваний в течение последних 3-х месяцев, не были вакцинированы и не болели острой респираторной инфекцией в течение последних 4 недель до начала исследования.

Длительность исследования составила 60 дней. Продолжительность приема профилактического курса препарата ВИФЕРОН в основной группе (группа 1) составила 29 дней. Схема приема: ВИФЕРОН® 150 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки (утро и вечер) в течение 5 дней (1 профилактический курс), затем перерыв в применении препарата 5 дней и повторный курс по 1 суппозиторию 2 раза в сутки (утро и вечер) в течение 5 дней. Далее профилактический поддерживающий курс препаратом ВИФЕРОН® гель 36 000 МЕ: по 0,5 мл 2 раза в сутки (утро и вечер) на слизистую носа и/или небных миндалин ежедневно в течение 14 дней.

На всех детей во время визитов заполнялась персональная анкета. Дети были осмотрены аллергологом в первый день, на 30 ± 2 и 60 ± 2 день; через 3 месяца от начала исследования проводился сбор информации путем телефонного разговора, а также была заполнена анкета удовлетворенности результатами лечения по шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (ImpSS) в группе, получавших препарат интерферона.

В первый день, на 30 ± 2 день и на 60 ± 2 день от начала исследования проводилось цитологическое исследование назального секрета и индуцированной мокроты (ИМ) (окраска по Романовскому Д.Л., с подсчетом клеточных элементов не менее чем в 10 полях зрения, не менее 200 клеток, результат отображался в процентах). Индукция мокроты проводилась по разработанному нами способу с использованием гипертонического раствора хлорида натрия [4]. В ИМ также определяли методом ИФА следующие иммунологические показатели: интерлейкина — 10 (IL-10), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферона альфа (IFN- α) и иммуноглобулина E (IgE) (тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), а также белка.

Все иммунологические показатели были пересчитаны на единицу белка. В контрольной группе данные исследования проводились однократно.

Всем детям проводилось исследование мазков из ротоглотки и полости носа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием набора реагентов «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (производитель ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) для выявления возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека (ОРВИ): РНК респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus — hRSv), метапневмовируса (human Metapneumovirus — hMpV), вирусов парагриппа 1,2,3 и 4 типов (human Parainfluenza virus-1-4 — hPiv), коронавирусов (human Coronavirus — hCov), риновирусов (human Rhinovirus — hRv), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (human Adenovirus В, С, Е — hAdv), и бокавируса (human Bocavirus — hBov). Дети первой и второй групп были обследованы двукратно на первый и на 30 ± 2 день, группа контроля — однократно.

Для статистической обработки материала использовалась прикладная программа SPSS Statistics 17.0. Для нормально распределенных данных рассчитывались среднее и ошибка средней ($M \pm SE$). Оценка межгрупповых различий при нормальном распределении признака производилась с использованием t-критерия Стьюдента; для категориальных переменных использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для всех видов анализов статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группе наблюдения количество эпизодов острой респираторной инфекции (ОРИ) за последний год в среднем составило $6,4 \pm 0,8$, при этом $3,2 \pm 0,4$ эпизода протекали с обострением БА; в группе сравнения — $6,2 \pm 0,52$, при этом $2,8 \pm 0,4$ эпизода протекали с обострением БА. Средняя продолжительность одного эпизода респираторной инфекции на момент первого осмотра в группе наблюдения составляла $11,0 \pm 0,9$ дней, в группе сравнения — $9,6 \pm 0,6$, в то время как в группе контроля — $10,0 \pm 0,9$ ($p > 0,05$).

За первые 30 дней исследования в группе наблюдения заболели ОРИ 9 человек, при этом у 5 детей респираторная инфекция послужила триггером обострения БА. За второй месяц исследования (с 30-го по 60-го день) также заболели 9 человек, но обострение БА на фоне ОРИ было только у одного ребенка, что достоверно меньше, чем за первый месяц ($p < 0,05$). В группе сравнения за первые 30 дней перенесли ОРИ 13 человек, при этом 4 эпизода респираторной инфекции сопровождались обострением основного заболевания. В течение второго месяца респираторную инфекцию также перенесли 13 человек с обострением БА у 6 из

них, что достоверно выше, чем соответствующий показатель в группе, получавших профилактический курс препаратом ВИФЕРОН® ($p < 0,05$).

Средняя длительность температурного периода во время ОРИ на момент первого осмотра в группе наблюдения была $3,1 \pm 0,3$ дня (с лихорадкой $38,3 \pm 0,8^\circ\text{C}$), в группе сравнения — $3,0 \pm 0,2$ дня ($38,4 \pm 0,8^\circ\text{C}$), в группе контроля — $3,1 \pm 0,3$ дня ($38,6 \pm 0,4^\circ\text{C}$) ($p > 0,05$). Не получено достоверных отличий между группами по данным показателям ни на 30-й, ни на 60-й день исследования, а также по частоте использования антибактериальных препаратов.

Длительность кашля при респираторных заболеваниях на момент первого осмотра в группе наблюдения в среднем составляла $17,8 \pm 3,1$ дня, в группе сравнения — $14,1 \pm 2,6$ дня, а группе контроля — $9,7 \pm 2,3$ дня. Через 30 дней в группе 1 (получавших профилактический курс интерферона) длительность кашля уменьшилась и составила в среднем $9,2 \pm 2,4$ дня; через 60 дней — $7,9 \pm 0,6$ дней ($p < 0,05$). В группе сравнения через 30 дней средняя продолжительность кашля составила $10,4 \pm 1,9$ дней; через 60 дней — $10,6 \pm 1,7$ дней, что достоверно дольше, чем в группе наблюдения ($p < 0,05$).

Вирусологическое исследование мазков из ротоглотки и полости носа в 1 группе (группа наблюдения) позволило идентифицировать возбудителя в 6 случаях (30%): риновирус у 5 детей (83,3%), вирус парагриппа IV типа у 1 ребенка (16,7%). Количество детей в группе сравнения, у которых определялись вирусы, составило 35% (7 случаев): риновирус — 5 (71,4%), метапневмовирус — 1 (14,3%), коронавирус — 1 (14,3%). В исследовании, где спектр возбудителей определяли у детей при обострения БА на фоне респираторной инфекции [5, 6], также наиболее часто выделялся риновирус (более чем у 2/3 детей). Как было показано Le Souëf P., реснитчатые эпителиальные клетки дыхательных путей у пациентов с БА при инфицировании риновирусом-С имеют дефект в способности продуцировать IFN- β . Риновирус-С, по-видимому, способен влиять на врожденный иммунный ответ, что может быть причиной персистирующего течения БА [6, 7].

В динамике через 30 дней вирус продолжал определяться у одного ребенка в группе наблюдения (риновирус), в группе сравнения — не был обнаружен. У 3 детей группы наблюдения, имевших катаральные симптомы за этот период, выделены респираторно-синцитиальный вирус (у 2 человек) и в одном случае — метапневмовирус, а в группе сравнения — у одного ребенка (коронавирус). В группе контроля вирус выделен у одного ребенка (риновирус). Учитывая обнаружение вирусов у детей без признаков респираторного заболевания на момент исследования и элиминацию вирусов в динамике в большинстве случаев в обеих группах, по-видимому, следует рассматривать данный факт как транзитное носительство. По данным исследования Jarfti T.,

Таблица 1. Уровень эозинофилов назального секрета (%) у детей в исследуемых группах, $M \pm SE$
Table 1. Percentage of nasal eosinophil (%) in children in the studied groups, $M \pm SE$

Показатели	Группа 1 n = 20	Группа 2 n = 20	Группа контроля n = 10	p
Эозинофилы/Eosinophils, %, 1 день	10 ± 4,6	7,9 ± 3,9	1,4 ± 1,0	
Эозинофилы/Eosinophils, %, 30 день	2,1 ± 0,8*	9,0 ± 4,5	—	1–2 = 0,04
Эозинофилы/Eosinophils, %, 60 день	7,0 ± 2,7	15,1 ± 5,7	—	1–2 = 0,04

* — $p < 0,05$ между показателями в 1-й и 30-й день

Таблица 2. Цитологические показатели индуцированной мокроты в исследуемых группах, $M \pm SE$
Table 2. Cytological indices of induced sputum in the studied groups, $M \pm SE$

Показатели	Группа 1 n = 20	Группа 2 n = 20	Группа контроля n = 10	p
Эозинофилы/Eosinophils, %, 1 день	2,9 ± 0,87	2,2 ± 0,97	0	1,2–к < 0,05
Эозинофилы/Eosinophils, %, 30 день	0,68 ± 0,27*	2,4 ± 1,0	—	1–2 = 0,01
Эозинофилы/Eosinophils, %, 60 день	0,38 ± 0,14**	2,1 ± 0,8	—	1–2 = 0,005
Нейтрофилы/Neutrophils, %, 1 день	76,0 ± 4,5	69,5 ± 3,6	35,9 ± 3,2	1,2–к < 0,05
Нейтрофилы/Neutrophils, %, 30 день	65,0 ± 5	78,1 ± 3,3	—	1–2 < 0,05
Нейтрофилы/Neutrophils, %, 60 день	60,0 ± 6,2**	76,5 ± 3,2	—	1–2 = 0,006
Макрофаги/Macrophages, %, 1 день	18,0 ± 4,6	26,1 ± 3,2	59 ± 4,6	1,2–к < 0,05
Макрофаги/Macrophages, %, 30 день	32 ± 4,8*	17,6 ± 3,2	—	1–2 < 0,05
Макрофаги/Macrophages, %, 60 день	37 ± 6,3**	19,5 ± 3,1	—	1–2 = 0,005
Лимфоциты/Lymphocytes, %, 1 день	1,95 ± 0,05	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,17	
Лимфоциты/Lymphocytes, %, 30 день	2 ± 0,00	1,9 ± 0,1	—	
Лимфоциты/Lymphocytes, %, 60 день	1,9 ± 0,15	1,9 ± 0,8	—	

* — $p < 0,05$ между показателями в 1-й и 30-й день; ** — $p < 0,05$ между показателями в 30-й и 60-й день

бронхиолит, индуцированный респираторно-синцитиальным вирусом, может повреждать дыхательные пути, способствуя обструкции дыхательных путей и рецидивирующим хрипам. Риновирус, вероятно, вызывает меньше структурных повреждений, но в то же время более значим в развитии астмы и одышки у детей раннего возраста. Оба вируса способствуют развитию более тяжелых обструктивных заболеваний и повышают риск прогрессирования астмы [8].

На момент начала исследования эозинофилия назального секрета ($\geq 5\%$) выявлена у 5 детей из группы 1 (25%) и у 7 детей из группы 2 (35%, $p > 0,05$). Через 30 дней количество детей с эозинофилией назального секрета между группами достоверно отличалось (20% и 50% соответственно, $p = 0,047$). В группе 1 отмечено как уменьшение количества детей с эозинофилией, так

и значительное снижение среднего уровня эозинофилов (табл.1).

К 60-му дню исследования средний уровень эозинофилов назального секрета в группе 1 был ниже первоначального на 30%, в то время как в группе 2 — вырос почти в 2 раза.

При анализе клеточного состава индуцированной мокроты (ИМ) (табл. 2) также выявлено значительное снижение в динамике уровня эозинофилов в группе детей, получающих ВИФЕРОН®, причем в отличие от эозинофилов назального секрета, снижение продолжалось и от 30-го к 60-му дню (к 30-му дню в 4,3 раза, к 60-му — в 7,6 раза). Количество детей с эозинофилией ИМ ($\geq 3\%$) в группе 1 уменьшилось с 35% до 0% ($p = 0,004$), в группе 2 — увеличилось с 25% до 30% ($p_{1-2} = 0,008$). Kikkawa Y. с соавт. изучали влияние IFN- α на эозинофилию дыхательных путей на модели астмы у морских сви-

Таблица 3. Иммунологические показатели индуцированной мокроты в исследуемых группах, $M \pm SE$
Table 3. Immunological indicators of induced sputum in the studied groups, $M \pm SE$

Показатели	Группа 1 $n = 20$	Группа 2 $n = 20$	Группа контроля $n = 10$	p
TNF- α , пг/г белка, 1 день	0,61 \pm 0,6	0,53 \pm 0,1	0,78 \pm 0,2	
TNF- α , пг/г белка, 30 день	0,67 \pm 0,2	1,2 \pm 0,44*	—	
IFN- α , пг/г белка, 1 день	4,33 \pm 1,1	6,89 \pm 1,59	7,24 \pm 2,89	
IFN- α , пг/г белка, 30 день	5,33 \pm 1,25	8,71 \pm 2,44	—	
IL-10, пг/г белка, 1 день	0,78 \pm 0,14	0,56 \pm 0,14	1,61 \pm 0,8	1,2—к < 0,05
IL-10, пг/г белка, 30 день	1,16 \pm 0,38*	0,93 \pm 0,18	—	
IgE, МЕ/г белка, 1 день	0,7 \pm 0,21	0,81 \pm 0,36	0,42 \pm 0,19	1,2—к < 0,05
IgE, МЕ/г белка 30 день	0,45 \pm 0,4*	0,94 \pm 0,37	—	

* — $p < 0,05$ между показателями в 1-й и 30-й день

нок с введением IFN- α в дыхательные пути или без него и показали, что IFN- α ингибировал рекрутирование эозинофилов в стенку трахеи и уменьшал гиперреактивность дыхательных путей у сенсibilизированных морских свинок [9].

Содержание нейтрофилов в ИМ на фоне курса препарата ВИФЕРОН® достоверно снизилось к 60-му дню исследования, в то время как в группе сравнения несколько увеличилось. В свою очередь количество макрофагов за время исследования увеличилось в группе 1 в 2 раза ($p < 0,05$), значимо не изменившись в группе 2 ($p_{1-2} < 0,05$). Аналогичные изменения — повышение количества макрофагов и снижение эозинофилов в ИМ у детей с БА, были выявлены на фоне применения индуктора интерферона «Амиксин», а также показано его положительное влияние на параметры спирометрии и уровень провоспалительных цитокинов в мокроте [3].

При исследовании иммунологических показателей ИМ (табл. 3) в обеих группах детей с БА выявлено низкое содержание IL-10 — в 2 раза меньше относительно группы контроля. В динамике в группе, получавших препарат ВИФЕРОН®, данный показатель увеличился в 1,5 раза ($p < 0,05$), но при этом не достиг уровня группы контроля. Рядом работ показано, что IL-10 способен подавлять аллергический ответ, а снижение продукции IL-10 коррелирует с формированием тяжелой астмы. Сохраняющееся снижение уровня IL-10 позволяет предположить, что аллергическое воспаление может продолжаться даже в период клинической ремиссии БА [1, 10].

Повышение уровня IgE считают основным биомаркером при БА [1, 6], что объясняет его высокий уровень в ИМ детей 1 и 2 группы (в 2 раза больше относительно группы контроля ($p < 0,05$)). На фоне применения препарата ВИФЕРОН® отмечалось достоверное снижение его уровня ($p < 0,05$), что с одновременным уменьшени-

ем содержания эозинофилов в назальном секрете и ИМ свидетельствует и об уменьшении выраженности аллергического воспаления, которое является наиболее устойчивой характеристикой при БА [5].

При определении уровня IFN- α в ИМ мы не выявили значимых различий между группами как в начале исследования, так и в динамике через 30 дней. Следует отметить, что нет исследований, изучающих корреляцию содержания IFN- α в мокроте и в периферической крови и данный показатель не отражает способности к индуцированной продукции IFN- α .

TNF- α является основным провоспалительным цитокином. В то же время не обнаружено отличий в его содержании между всеми группами в первый день исследования. В группе 1 его содержание в ИМ существенно не изменилось после проведенного профилактического курса интерфероном, но, свою очередь было зафиксировано двукратное нарастание в группе 2 ($p < 0,05$).

В группе детей, получавших ВИФЕРОН®, ни в одном случае не было отмечено нежелательных явлений и побочных реакций на препарат. Оценка удовлетворенности результатами лечения осуществлялась по шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (ImpSS) родителями и состояла из 5 пунктов. Полную удовлетворенность от проведенного профилактического курса высказали 20% родителей, были удовлетворены — 55%, отнеслись нейтрально — 25%, негативных ответов (неудовлетворен и крайне неудовлетворен) не было.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало положительный эффект профилактического курса препаратом ВИФЕРОН® на клинико-лабораторные показатели при бронхиальной астме у детей. Показано уменьшение количества обострений

астмы на фоне возникающей респираторной инфекции в 4,5 раза, а также уменьшение длительности кашля более чем на 30% относительно группы сравнения.

У детей, получивших ВИФЕРОН®, отмечено уменьшение выраженности аллергического воспаления на уровне слизистых оболочек (по результатам цитологии носового секрета и анализа индуцированной мокроты). За время исследования значительно снизилось как среднее количество эозинофилов в ИМ — в 7,6 раз, так и число детей с эозинофилией мокроты ($\geq 3\%$). Уровень эозинофилов назального секрета через 2 месяца от начала исследования был ниже первоначального на 30%. Параллельно произошло снижение уровня IgE в мокроте на 35% и повышение уровня IL-10 в 1,5 раза, что также свидетельствует об уменьшении выраженности аллергического воспаления.

В группе детей, получавших ВИФЕРОН®, 75% родителей положительно высказались о проведенном курсе. Не было отмечено нежелательных явлений на прием препарата ни в одном случае.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение курса рекомбинантного интерферона альфа-2b у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой для уменьшения эпизодов обострений, связанных с острыми респираторными заболеваниями.

Литература/References:

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет. 2015:160. The national program «Children bronchial asthma: strategy of treatment and prevention». Moscow: Original-maket. 2015:160. (in Russ)
2. Зайцева О.В. Лечение и профилактика вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей. Эффективная фармакотерапия. 2016; 7: 8–11. Zaytseva O.V. Treatment and prevention of virus-induced bronchial asthma in children. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2016; 7: 8–11. (in Russ)
3. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(2): 65–70. Zhakov Ya.I., Minina E.E., Medvedeva L.V. The effect of tilorone on the cytoimmunological parameters of induced sputum and on the frequency of asthma exacerbations caused by respiratory viral infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2017; 62(2): 65–70. (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-65-70>
4. Куличков В.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Жаков Я.И. Пат. 2364341 РФ Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. №2008116364; опубл. 20.08.2009; 23; 10. Kulichkov V.I., Mizernickij Yu.L., Rybakova O.G., Minina E.E., Zhakov Ya.I. Pat. 2364341. Method of induced sputum sampling in children to estimate severity and nature of bronchial mucosa inflammation. №2008116364; publ. 20.08.2009; 23; 10. (in Russ)
5. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Воспалительные фенотипы при обострении вирус-индуцированной бронхиальной астмы у детей и их изменение в динамике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60(4): 229. Zhakov Ya.I., Minina E.E., Medvedeva L.V. Phenotypes in exacerbation of virus-induced asthma in children and their changes in dynamics. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2015; 60(4): 229. (in Russ).
6. Bjerregaard A., Laing I., Poulsen N., Backer V., Sverrild A., Fally M., Khoo S.-K., Barrett L., Baltic S., Thompson P., Chidlow G., Sikazwe C., Smith D.W., Bochkov Y.A., Le Souëf P., Porsbjerg C. Characteristics associated with clinical severity and inflammatory phenotype of naturally occurring virus-induced exacerbations of asthma in adults. *Respir Med*. 2017; 123:34–41. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.12.010>.
7. Le Souëf P. Viral infections in wheezing disorders. *Eur Respir Rev*. 2018; 5; 27(147):170133. <https://doi.org/10.1183/16000617.0133-2017>.
8. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(4):895–906. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>.
9. Kikkawa Y., Sugiyama K., Obara K., Hirata H., Fukushima Y., Toda M., Fukuda T. Interferon-alpha inhibits airway eosinophilia and hyperresponsiveness in an animal asthma model. *Asia Pac Allergy*. 2012; 2(4):256–63. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2012.2.4.256>.
10. Tomiita M., Campos-Alberto E., Shima M., Namiki M., Sugimoto K., Kojima H., Watanabe H., Sekine K., Nishimuta T., Kohno Y., Shimojo N. Interleukin-10 and interleukin-5 balance in patients with active asthma, those in remission, and healthy controls. *Asia Pac Allergy*. 2015; 5(4):210–5. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.4.210>.

Информация о соавторах:

Минина Елена Евгеньевна (Elena Minina), к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск; eminina79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Медведева Лариса Валентиновна (Larisa Medvedeva), к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск; larisa-medved@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1906-8465>

Статья поступила 24.06.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей Астраханской области

Г. А. ХАРЧЕНКО, О. Г. КИМИРИЛОВА

ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет МЗ РФ, Астрахань, Россия

По данным Роспотребнадзора РФ, за первый квартал 2019 г. зарегистрировано 872 случая кори, что свидетельствует о напряженной эпидемической ситуации по этой патологии.

Цель исследования: установить клинико-эпидемиологические особенности кори у детей в зависимости от возраста в Астраханской области (АО) за период с января 2013 г. по июнь 2019 г.

Проведен анализ 370 случаев кори у детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет жизни, подтвержденных методом иммуноферментного анализа (ИФА).

В возрастной структуре заболеваемости корью в АО преобладают непривитые дети в возрасте 2–3 лет и менее 1 года жизни, не подлежащие вакцинации против кори. Основными причинами отсутствия прививок у детей, заболевших корью, являются медицинские отводы. Заболеваемость привитых против кори детей может являться следствием нарушений в организации прививочной работы. Причинами наличия очагов кори с распространением инфекции являются внутрибольничные вспышки, заносы кори в организованные коллективы, как следствие несвоевременного выявления и изоляции больных. Корь у детей разных возрастных групп, как привитых, так и непривитых протекала типично с преобладанием среднетяжелых форм. Симптом Филатова-Коплика остается основным признаком диагностики кори в катаральном периоде болезни, этапное появление пятнисто-папулезной сыпи в сочетании с катаральным синдромом — в периоде высыпания, а пигментация — признаком перенесенного заболевания.

Ключевые слова: корь, дети, эпидемиология, заболеваемость

Clinical and epidemiological features of the Measles in children of the Astrakhan region

G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

According to the Rospotrebnadzor of the Russian Federation for the first quarter of 2019 were registered 872 cases of measles, which indicates a tense epidemic situation for this pathology.

Objective: to establish clinical and epidemiological features of measles in children depending on age in the Astrakhan region for the period from January 2013 to June 2019.

Research methods: the analysis of 370 cases of measles in children aged 3 months to 17 years, confirmed by enzyme immunoassay (EUSA).

The results of the study: in the age structure of the incidence of measles in the Astrakhan region prevail unvaccinated children aged 2–3 years, and less than 1 year, not subject to vaccination against measles. The main reasons for the lack of vaccinations in children with measles are: medical taps. The incidence of vaccinated children against measles can be a consequence of violations in the organization of vaccination work. The causes of the presence of measles foci with the spread of infection are nosocomial outbreaks, measles drifts in organized groups, as a result of late detection and isolation of patients. Measles in children of different age groups, both vaccinated and unvaccinated proceeded typically with a predominance of moderate forms. The symptom of Filatov-Koplik remains the main sign of the diagnosis of measles in the catarrhal period of the disease, the gradual appearance of a spotty-papular rash in combination with catarrhal syndrome — in the period of rash, and pigmentation is a retrospective sign of the survive infection.

Keywords: measles, children, epidemiology, morbidity

Для цитирования: Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова. Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей Астраханской области. *Детские инфекции*. 2019; 18(3):31-36 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-31-36>

For citation: G.A. Kharchenko, O.G. Kimirilova. Clinical and epidemiological features of the Measles in children of the Astrakhan region. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2019; 18(3):31-36 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-31-36>

Контактная информация: Харченко Геннадий Андреевич (Gennadi Kharchenko), д.м.н., профессор, зав. каф. детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета МЗ России; Астрахань, Россия; MD, Professor, head of the department of children's infections, Astrakhan State Medical University; Xarchenkoga@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7764-0995>

Корь в настоящее время регистрируется в 47 из 53 стран Европейского региона [1, 2].

В Российской Федерации наблюдался рост заболеваемости корью в 2011–2014 гг. с прогрессивным увеличением числа больных корью до 4711 в 2014 г. [3–5]. Рост заболеваемости отмечался на фоне высокого охвата прививками против кори населения страны. Число вакцинированных детей в возрасте 1 года и ревакцинированных в 6 лет в 2011–2014 гг. было выше 97%. В то же время практически в каждом регионе Российской Федерации имелись населенные пункты, где число вакцинированных детей от кори было 93–94%, а ревакцинированных от 14,9% до 70% [5–7].

По официальным данным, на начало 2019 г. вспышки кори регистрировались в 7 регионах России с общим числом заболевших 872 человека, из которых почти половина приходилось на Москву и Московскую область.

Истинная заболеваемость и распространение кори по регионам России вероятно выше. Только в Астраханской области (АО) за период с января по июнь 2019 г. зарегистрировано 152 случая кори у детей и взрослых, подтвержденных методом ИФА. Можно считать, что эпидемическая ситуация повторяется спустя 5 лет (после 2014 г.). Считается, что рост заболеваемости корью является следствием снижения иммунной прослойки, как среди детей, так и взрослых в связи с отказами от вакцинации [4, 8–10].

Цель исследования: установить клинико-эпидемиологические особенности кори у детей в зависимости от возраста в Астраханской области за период с января 2013 г. по июнь 2019 г.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 370 случаев кори у детей, подтвержденных обнаружением специфических антител

Таблица 1. Заболеваемость корью в Астраханской области с января 2013 г. по июнь 2019 г. (в абсолютных цифрах)
Table 1. The incidence of measles in the Astrakhan region since January 2013 to June 2019 (in absolute numbers)

Показатель	Год						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Общее число больных корью:	214	364	12	Заболевших нет	6	11	152
взрослые	119	215	3		5	5	42
дети	95	149	9		1	6	110
дети в возрасте от 3 до 12 месяцев	28	63	1				73
2–3 года	36	50	нет		нет	2	28
4–14 лет	17	25	8		1	4	9
15–17 лет	14	11	нет		нет	нет	нет
Общее число, не привитых или не имеющих сведений о прививках против кори:	108	190	10		5	7	115
взрослые	41	90	2		4	3	29
дети	67	100	8		1	4	91

класса IgM, методом ИФА за период с января 2013 г. по июнь 2019 г. Источниками информации являлись 295 историй болезни пациентов, лечившихся в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахани и 75 амбулаторных карт больных корью, лечившихся на дому, «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях Управления Роспотребнадзора по Астраханской области».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета «Statistica 6 (StatSoft. Inc. USA)». Количественные показатели описывали с указанием среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для суждения о степени достоверности средних величин количественных показателей определяли t — критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

За период исследования в АО было зарегистрировано 759 случаев кори: 370 (48,7%) у детей и 389 (51,3%) у взрослых (табл. 1).

Среди заболевших корью 370 детей в возрасте до 17 лет не были привиты против кори 271 (73,2%), в том числе: по медицинским отводам 41 (11%) ребенок, в связи с отказом от иммунизации 17 (4,6%), мигрирующее детское население — 48 (13%), дети в возрасте до 1 года 165 (44,6%) от общего числа. Приведенные данные позволяют считать, что корью чаще болели дети в возрасте менее 1 года, не подлежавшие прививкам, заражение которых корью происходило в лечебных учреждениях или семейных очагах, дети в возрасте от 2 до 3 лет не привитые против кори, реже — дети других возрастных групп (табл. 1). Показатель заболева-

емости у детей в возрасте до 17 лет составлял 43,2 на 100 тыс.

Доля заболевших привитых против кори детей составляла 99 (26,7%) случаев, что подтверждает профилактическую эффективность вакцинации против кори в плане предупреждения этой болезни.

За период исследования было зарегистрировано 23 внутрибольничные вспышки кори с общим числом заболевших корью 56 (34%) из 165 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев и 16 (13,8%) из 116 в возрасте 2–3 лет, 14 заносов коревой инфекции в дошкольные и школьные учреждения.

В первом полугодии 2019 г. общая заболеваемость корью в АО увеличилась в 14 раз, а среди детей — в 18 раз по сравнению с 12 месяцами 2018 г. и характеризовалась вовлечением в эпидемический процесс большего числа детей в возрасте менее 12 месяцев (табл. 2).

Контакт с больными корью был установлен у 295 (79,7%) из 370 больных корью, в том числе у 148 (40%) детей в возрасте до 12 месяцев, у 95 (25,7%) — в возрасте 2–3 лет, у 52 (14%) — старше 4 лет. Средняя продолжительность инкубационного периода у детей в возрасте до 12 месяцев составляла $13,8 \pm 2,5$, 2–3 лет — $11,5 \pm 1,9$, а у детей старше 4 лет — $14,6 \pm 2,1$ дней. Различий по степени тяжести корь у детей в возрасте менее 12 месяцев и 2–3 лет не имела: легкая степень тяжести отмечалась у 57 (20,3%), среднетяжелая — у 206 (73,3%), тяжелая — у 18 (6,4%), а у детей старше 4 лет доля легких форм составляла 5 (5,6%), среднетяжелых — 66 (74,2%), тяжелых — 18 (20,2%) случаев от общего числа больных этих возрастных групп. Продол-

Таблица 2. Характеристика основных симптомов кори у детей, в зависимости от возраста
Table 2. Characteristics of the main symptoms of measles in children, depending on age

Клинический признак	Возраст		
	3—12 месяцев, n = 165	2—3 года, n = 116	4—17 лет, n = 89
Лихорадка абс. (%)			
до 38°C	38 (23%)	19 (16,4%)	4 (4,5%)
до 39°C	96 (58,2%)	69 (59,5%)	48 (54%)
более 39°C	31 (18,8%)	28 (24,1%)	37 (41,6%)
Продолжительность лихорадки, дни	2,3 ± 0,3*	4,1 ± 1,2	5,4 ± 0,5
Конъюнктивит абс. (%)	125 (75,8%)	106 (91,4%)	89 (100%)
Ринит абс. (%)	142 (86%)	112 (96,5%)	87 (97,7%)
Ларингит абс. (%)	112 (67,9%)	68 (58,6%)	13 (14,6%)
Сухой кашель абс. (%)	53 (32,1%)	48 (41,4%)	76 (85,4%)
Пятна Филатова-Коплика абс. (%)	98 (59,4%)	79 (68,1%)	69 (77,5%)
Энантема абс. (%)	34 (20,6%)	29 (25%)	42 (47,2%)
Продолжительность катарального периода, дни	2,5 ± 0,4**	3,8 ± 0,9	5,2 ± 0,7
Характер сыпи:			
пятнисто-папулезный	136 (82,4%)	108 (93,1%)	73 (82%)
мелкопятнистый геморрагический, абс. (%)	29 (17,6%)	8 (6,9%)	16 (18%)
Этапность высыпания абс. (%)			
Наличие пятен Филатова-Коплика в 1—2-й день высыпания	165 (100%)	116 (100%)	89 (100%)
Пигментация, абс. (%)	68 (41,2%)	106 (91,4%)	89 (100%)
Шелушение, абс. (%)	14 (8,5%)	52 (44,8%)	65 (73%)
Общая продолжительность заболевания, дни	8,6 ± 0,8*	11,4 ± 2,1	12,2 ± 1,3

* — достоверность показателя между детьми в возрасте до 12 месяцев и детьми старшего возраста $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$

жительность катарального периода находилась в интервале от $2,5 \pm 0,4$ дней у детей в возрасте до 12 месяцев, до $5,2 \pm 0,7$ дней — у детей старше 4 лет ($p < 0,001$). Основными симптомами катарального периода кори являлись лихорадка, гиперемия слизистых оболочек полости рта, ротоглотки и конъюнктивы глаз, частота и выраженность которых находились в зависимости от возраста больного (табл. 2). Клиника ларингита имела место у 193 (52,2%) больных и чаще развивалась у детей в возрасте менее 12 месяцев, в то время как превалирование сухого кашля по типу трахеита было более характерно для детей старшего возраста (табл. 2). Характерные признаки катарального периода кори — пятна Филатова-Коплика выявлялись у 246 (66,5%), коревая энантема у 105 (28,4%) из 370 больных и частота их обнаружения была выше у детей старшего возраста (табл. 2). У 78 (27,8%) больных в возрасте до 3 лет и у 12 (13,5%) старше 4 лет при поступлении отмечалась клиника энтерита с частотой стула $6,9 \pm 2,5$ раз и продолжительностью $3,8 \pm 1,5$ дня.

Период высыпания сопровождался лихорадкой, более выраженной у детей в возрасте старше 4 лет (табл. 2), максимально выраженным катаральным синдромом в ротоглотке, усилением кашля, слезотечением, свето-

боязнью. Появлялась сыпь с четко выраженной последовательностью высыпания (лицо, шея, верхняя часть туловища, затем вся поверхность туловища и проксимальные отделы рук, затем нижние конечности) со склонностью к слиянию на лице и туловище. Характер сыпи у 317 (87,5%) больных был пятнисто-папулезный, у 29 (17,6%) детей в возрасте до 12 месяцев и у 8 (6,9%) в возрасте 2—3 лет сыпь была мелкопятнистой, а у 16 (18%) детей в возрасте старше 4 лет носила геморрагический характер (табл. 2).

Период пигментации протекал типично и отмечался у 263 (71,1%) из 370 больных, реже встречаясь у детей в возрасте до 12 месяцев. Пигментация у детей в возрасте менее 12 месяцев имела слабую выраженность. Разрешение сыпи шелушением кожи зафиксировано у 131 (35,4%) из 370 пациентов, в том числе у 14 (8,5%) из 165 детей в возрасте менее 12 месяцев, у 52 (44,8%) из 116 — в возрасте 2—3 лет и у 65 (73%) из 89 — старше 4 лет. Шелушение чаще отмечалось на лице, ладонях, реже на туловище и стопах. Гладкое течение кори отмечалось у 293 (79,2%), негладкое — у 77 (20,8%) пациентов. Причинами негладкого течения кори являлись: бронхит — у 28 (7,6%), пневмония — у 9 (2,4%), обострение сопутствующих соматических забо-

леваний — у 16 (4,3%), инфекции мочевыводящих путей — у 7 (1,9%), стоматиты — у 12 (3,2%), отиты — у 5 (1,4%) детей. Осложнения протекали не тяжело и заканчивались выздоровлением.

Приводим собственные клинические наблюдения кори у детей различных возрастных групп.

Клиническое наблюдение 1. Ребёнок Б., возраст 5 месяцев. 22.03.2019 г. у ребенка повысилась температура тела до 37,5°C, появились кашель, насморк. Осмотрен участковым педиатром в первый день болезни. Имевшаяся симптоматика расценена как проявления ОРВИ. Лечение проводилось на дому (базисная терапия ОРВИ, интерферон-альфа в свечах). Лихорадка, катаральные явления нарастали. 26.03.2019 г. на лице появилась сыпь. 27.03.2019 г. ребенок направлен на стационарное лечение с диагнозом ОРВИ средней степени тяжести. Крапивница.

Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными не установлен.

При осмотре в приемном отделении ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница» г. Астрахани 27.03.2019 г. температура тела 39°C, кашель грубый, лающий, ринит, конъюнктивит, гиперемия ротоглотки, слизистой полости рта. На лице, верхней части туловища сыпь пятнисто-папулезного характера, со склонностью к слиянию. Пятен Филатова-Коплика, коревой энантемы нет. 28.03.2019 г. сыпь распространилась на туловище, а затем на нижние конечности. Пигментация на месте сыпи появилась на 4 день от начала высыпания и последовательность ее развития проходила типично (лицо, туловище, конечности).

Общий анализ крови от 27.03.19 г.: гемоглобин — 123 г/л, эритроциты — $4,18 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $11,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы 2%, нейтрофилы — 11%, лимфоциты — 78%, моноциты — 9%, СОЭ — 3 мм/час. Результат ИФА крови к вирусу кори от 27.03.19 г. — положительный (антитела класса IgM).

Заключительный диагноз: Корь, типичная, среднетяжелая форма, гладкое течение.

Приведенный случай кори демонстрирует диагностику кори в периоде высыпания, при наличии типичных симптомов катарального периода, характерной сыпи, что позволяло уже амбулаторно диагностировать корь. Врачом в данном случае не были учтены критерии ВОЗ по определению стандартного случая кори [11] — повышение температуры тела, наличие пятнисто-папулезной сыпи, катарального синдрома (кашель, насморк, конъюнктивит) и особенности кори у детей раннего возраста (возможное отсутствие пятен Филатова-Коплика и коревой энантемы, укорочение периода высыпания).

Клиническое наблюдение 2. Ребенок У. Возраст 2 г. 4 мес. Поступил в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница» г. Астрахани 26.03.2019 г. с направительным диагнозом ОРВИ.

Из анамнеза установлено, что у пациента с 22.03.2019 г. отмечаются кашель, насморк, повышение

температуры тела до 38,5°C. Лечились самостоятельно (жаропонижающие и противокашлевые средства).

Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными не установлен, от кори не вакцинирован.

При осмотре в приемном отделении состояние средней тяжести. Температура тела 38,9°C. Катаральный синдром (ринит, конъюнктивит, ларингит, разлитая гиперемия слизистых ротоглотки). На слизистой оболочке щек у нижних коренных зубов и слизистых десен серовато-белые образования размером до 1 мм. Число дыханий 26 в 1 мин. Аускультативно дыхание проводится по всем полям, небольшое количество хрипов проводного характера. Гемодинамика удовлетворительная. Общий анализ крови от 26.03.2019 г.: Эр. — $3,8 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты — $4,3 \times 10^9$ /л; эозинофилы — 3%, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 27%, лимфоциты — 64%, моноциты — 3%, СОЭ — 5 мм/час. По данным рентгенограммы, очаговых изменений в легких нет. 27.03.2019 г. на лице появилась пятнисто-папулезная сыпь с последующим распространением на туловище и конечности в течение 3 дней. Через 3 дня после появления сыпь поблекла на лице, затем на туловище и конечностях, закончившись типичной пигментацией. Диагноз подтвержден положительным результатом ИФА крови к вирусу кори от 26.03.2019 г. (антитела класса IgM).

Заключительный клинический диагноз: Корь, типичная, средней тяжести. Бронхит.

Клинический пример представляет типичную клиническую симптоматику кори (повышение температуры, наличие характерного катарального синдрома, пятен Филатова-Коплика и последующее появление типичной экзантемы). В клиническом примере прослеживаются основные причины заболеваемости корью детей в настоящее время — отсутствие вакцинации у ребенка в возрасте старше 1 года, недостаточная осторожность врача в отношении кори, поздние диагностика, изоляция больного, проведение противоэпидемических мероприятий в очаге, и как следствие формирование очага с распространением кори.

Клиническое наблюдение 3. Больной И., 15 лет. Поступил в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница» г. Астрахани 7.12.2013 г. с направительным диагнозом: Менингококковая инфекция, менингококкемия.

Из анамнеза установлено, что заболевание началось 1.12.2013 г. с повышения температуры тела до 38°C, сухого кашля, головной боли, боли в глазных яблоках, слабости, катаральных явлений. Лечился дома (жаропонижающие, противокашлевые средства, ремантадин). 6.12.2013 г. температура тела повысилась до 39,8°C, присоединилась рвота, появилась сыпь на лице. При осмотре в приемном отделении 7.12.2013 г. состояние больного тяжелое. Температура тела 39°C. Выраженная гиперемия конъюнктивы глаз, веки пастозные,

склерит. Отмечается диффузная гиперемия слизистых оболочек ротоглотки, миндалины увеличены, отечные. Десны гиперемированы, кровоточащие. На слизистой щек пятна Филатова-Коплика. На лице, туловище сыпь пятнисто-папулезного характера с геморрагическим компонентом. Число дыханий 18 в 1 мин. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Пульс 76 в 1 мин. удовлетворительных качеств. АД 100/70 мм. рт. ст. Печень, селезенка не пальпируются. При осмотре 8.12.2013 г. сыпь пятнисто-папулезного и геморрагического характера распространилась на нижние конечности. Сыпь сохранялась в течение 5 дней и в последующем разрешилась типичной коревой пигментацией и отрубевидным шелушением на лице и туловище. Диагноз кори был подтвержден обнаружением специфических антител класса IgM методом ИФА.

В клиническом примере отражен ряд особенностей кори у детей старшего возраста: возможность большей продолжительности катарального периода, наличия сыпи геморрагического характера, сохранения пятен Филатова-Коплика в периоде высыпания. В отличие от кори, нарушения гемокоагуляции при менингококкемии приводят к развитию ДВС-синдрома с образованием тромбов в артериолах и развитию коагулопатии потребления, в результате которой возникают кровоизлияния в кожу и внутренние органы с быстрым прогрессированием сыпи на коже до стадии некрозов. Наличие полного симптомокомплекса кори позволяло врачу стационара диагностировать или заподозрить корь при первичном осмотре больного и исключить менингококкемию.

Вспышки кори регистрируются и во многих странах мира, что объясняется снижением общемирового уровня вакцинации ниже 95% вследствие отказа от прививок [4, 12–14].

Рост заболеваемости корью в России отмечался на фоне высокого охвата прививками против кори населения страны (более 95%), в то время, как количество серопозитивных к кори лиц во всех индикаторных группах населения, в целом по стране, находилось в интервале от 92,4% среди детей в возрасте до 4 лет и до 87% — во всех остальных возрастных группах, включая и взрослых [5]. В АО удельный вес серопозитивных лиц к вирусу кори в возрастных группах 3–4 года составлял 97%, 9–10 лет — 84% и 16–17 лет — 66,5%, а количество не привитых против кори — 266 (72%) от общего числа заболевших детей, в том числе 165 (44,6%) в возрасте менее 12 месяцев, не подлежащих вакцинации. Основной причиной отсутствия прививки против кори у детей, подлежащих вакцинации, являлись медицинские отводы (11,1%), а не отказы от нее (4,6%).

Отмечается высокая восприимчивость к кори детей в возрасте до 3 лет жизни [9, 15, 16], что имело место и в нашем исследовании — 76% случаев кори приходилось на эту возрастную группу. Дети в возрасте до 6 месяцев жизни болели корью редко — 36 (9,7%) случаев от об-

щего числа больных, что обусловлено наличием у них врожденного иммунитета, полученного от матери, перенесшей корь в детстве или привитой от нее. По данным литературы, специфические антитела класса IgG к вирусу кори в крови новорожденных детей обнаруживаются в 89,7% случаев в титре от $1,34 \pm 0,22$ МЕ/мл до $2,73 \pm 0,44$ МЕ/мл, в последующем титр антител уменьшается и дети с возраста 6–10 месяцев становятся восприимчивыми к кори [16, 17]. Внутрибольничное заражение корью детей в возрастной группе до 3 лет жизни зафиксировано у 72 (25,6%) детей этой возрастной группы, что отличается от данных Мазанковой Л.Н. с соавт., 2017 [9], отмечающих преобладание внутрибольничного заражения детей корью (до 60%). Корь во всех возрастных группах детей, как привитых, так и непривитых протекала типично с преобладанием среднетяжелых форм болезни, имея ряд особенностей по продолжительности катарального периода, частоте определения и выраженности симптомов катарального периода, коревой экзантемы и энантемы.

Выводы:

- В Астраханской области в возрастной структуре заболеваемости корью превалируют дети в возрасте 2–3 лет жизни (31,5% от общего числа заболевших корью детей), непривитые против кори, и в возрасте менее 1 года жизни (44,6%), не подлежащие вакцинации.
- Основными причинами отсутствия вакцинации у детей в возрасте от 1 до 17 лет, заболевших корью, являются медицинские отводы (11,1%), реже — отказ от прививки (4,6%), а также отсутствие сведений о вакцинации у прибывающих из других регионов (13%).
- Причинами заболевания привитых против кори детей могут являться: нарушения правил транспортировки и хранения вакцины, правил иммунизации, недостоверность официальных данных о вакцинации против кори.
- Корь у детей разных возрастных групп, как привитых, так и непривитых протекает типично с преобладанием среднетяжелых форм.
- Основными диагностическими признаками кори остаются: симптом Филатова-Коплика — в катаральном периоде болезни, пятнисто-папулезный характер сыпи с этапностью ее появления — в периоде высыпания; пигментация является признаком перенесенного заболевания.
- Особенности кори у детей в возрасте менее 12 месяцев жизни являются: уменьшение катарального периода до $2,5 \pm 0,4$ дней, наличие мелкопятнистой сыпи — у 17,6%, отсутствие пигментации — у 58,8% и шелушения — у 91,5% больных, а у детей старшего возраста — увеличение продолжительности катарального периода до $5,2 \pm 0,7$ дней, наличие геморрагической сыпи — у 18%, обнаружение пятен Филатова-Коплика у 29,2% больных в периоде высыпания.

■ Снижению заболеваемости корью могут способствовать: своевременное выявление и изоляция больных корью, исключение заносов кори в организованные детские коллективы, недопущение внутрибольничных вспышек кори в сочетании с плановой двукратной иммунизацией против кори детей (95%) и серологическим контролем иммунитета у привитых.

Литература/References:

1. Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т. Аналитический обзор ситуации с коревой инфекцией в России и Европейском регионе ВОЗ. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009; 9(46):12–16. Cvirkun O.V., Tikhonova N.T. Analytical review of the situation with measles infection in Russia and the European Region of WHO. *Epidemiologia i Vakcinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2009; 9(46):12–16. (in Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2009-9-46-12-16>
2. Корь. Информационный бюллетень ВОЗ. 2017. Mediacentre. Measles. Fact sheet. (In Russ). Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/>
3. Силенова О.В. Особенности вакцинопрофилактики контактных в очагах заболеваемости корью. *Санэпидконтроль. Охрана труда*. 2015; 4:1–13. Silenova O.V. Peculiarities of vaccine prophylaxis of contact in measles focus. *Sanjepidkontrol'. Ohranatruda*. 2015; 4:1–13. (in Russ.)
4. Артемова И.В., Куличенко Т.В. Эпидемия кори. Реальна ли угроза? *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(5):358–361. Artemova I.V., Kulichenko T.V. The epidemic of measles. Is the threat real? *Voprosy Sovremennoj Pediatrii = The issues of modern pediatrics*. 2017; 16(5):358–361. (in Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1799>
5. Липатов Д. А. Анализ заболеваемости корью в Российской Федерации в 2016 году и основные направления деятельности по ее профилактике. *Мед. Статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения*. 2017; 9:21–25. Lipatov D.A. Analysis of measles incidence in the Russian Federation in 2016 and the main activities for its prevention. *Med. Statistika i Orgmetodrabota v Uchrezhdeniyakh Zdravookhraneniya*. 2017; 9:21–25. (in Russ.)
6. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Цвиркун О.В., Ежлова Е.Б., Шульга С.В., Мамаева Т.А., Тураева Н.В. Причины роста заболеваемости корью в России в период элиминации инфекции. *Педиатрия*. 2013; 92(1):9–14. Tikhonova N.T., Gerasimova A.G., Tsvirkun O.V., Ezhlova E.B., Shulga S.V., Mamaeva T.A., Turaeva N.V. Reasons for the rise in the incidence of measles in Russia in the period of elimination of the infection. *Pediatriya = Pediatrics*. 2013; 92(1):9–14. (in Russ.)
7. Алешкин В.А., Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г. Проблемы на пути достижения элиминации кори в Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; 5:29–34. Aleshkin V.A., Tikhonova N.T., Gerasimova A.G. Problems on the way to achieve elimination of measles in the Russian Federation. *Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii i Immunobiologii=Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016; 5:29–34. (in Russ.)
8. Levin A., Burgess C., Garrison L.P. Global eradication of measles: an epidemiologic and economic evaluation. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204:98–106.
9. Мазанкова Л.Н., Беляева Н.М., Горбунов С.Г., Нестерина И.Ф. Корь у детей и взрослых на этапе элиминации. Москва: МЕДпресс-информ, 2017:69. Mazankova L.N., Belyaeva N.M., Gorbunov S.G., Nesterina I.F. Measles in children and adults at the stage of elimination. Moscow: Medpress-inform, 2017:69. (in Russ.)
10. Иванова И.А., Понежева Ж.Б., Козлова М.С., Вдовина Е.Т., Цветкова Н.А. Особенности течения кори у взрослых. *Лечащий врач*. 2018; 11: 36–39. Ivanova I.A., Ponezheva Zh.B., Kozlova M.S., Vdovina E.T., Tsvetkova N.A. Features of the course of measles in adults. *Lechashhij Vrach*. 2018; 11: 36–39. (in Russ.)
11. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003г. №117. «О реализации Программы ликвидации кори в Российской Федерации к 2010 году». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 21.03.2003. №117. On the implementation of the Measles Eradication Program in the Russian Federation by 2010. <http://docs.cntd.ru/document/901859871>
12. Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, November 2010-summary, conclusions, recommendation. *WklyEpidemiol Rec*. 2011; 86: 1–16.
13. Christi A.S., Gay A. The measles initiative: moving toward measles eradication. *The Journal of Infectious Diseases*, Oxford University Press. 2011; 204:14–17.
14. Fiebelkorn A.P., Seward J.F., Orenstein W.A. A global perspective of vaccination of healthcare personnel against measles: Systematic review. *Vaccine*. 2014. 4 32(38): 4823–4839.
15. Moss W.J., Griffin D.E. Measles. *Lancet*. 2012; 14(379):153–164.
16. Тимченко В.Н., Каплина Т.А. Бунина О.В., Леонтьева О.А., Хакизимана Е.В., Тимофеева Е.В. Актуальные проблемы коревой инфекции. *Педиатр*. 2017; 3(8):120 – 129. Timchenko V.N., Kaplina T.A. Bunina O.V., Leont'eva O.A., Hakizimana E.V. Timofeeva E.V. Current problems of measles infection. *Pediatr*. 2017; 3(8):120–129. (in Russ.)
17. Бочаров И.И., Костиков М.П., Новиков С.В., Шмитко А.Д., Обидина А.А., Цивцивадзе Е.Б. Трансплацентарные антитела к вирусу кори у новорожденных при различном течении беременности у их матерей. *Российский вестник акушера и гинеколога*. 2014; 14(2):14–18. Bocharov I.I., Kostikov M.P., Novikov S.V., Shmitko A.D., Obidina A.A., Tsvitsivadze E.B. Transplacental antibodies to measles virus in newborns with different course of pregnancy in their mothers. *Rossiiskij Vestnik Akushera i Ginekologa=Russian Bulletin of the Obstetrician and Gynecologist*. 2014; 14(2):14–18. (in Russ.)
18. Тихонова Н.Т., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Басов А.А., Фролов Р.А., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Ваталина А.А., Иванников М.Ю., Мельник Т.Н., Захарян А.И. Состояние специфического иммунитета к вирусам кори и краснухи у новорожденных и их матерей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(6):14 – 20. Tikhonova N.T., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Basov A.A., Frolov R.A., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Vatalina A.A., Ivannikov M.Yu., Melnik T.N., Zakharyan A.I. The state of specific immunity to measles and rubella viruses in newborns and their mothers. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017; 16(6): 14–20. (in Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6>

Информация о соавторах:

Кимирилова Ольга Геннадьевна (Olga Kimirilova), к.м.н., доцент каф. детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета МЗ России; Olgakim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>

Статья поступила 25.07.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Влияние герпесвирусов на антенатальное программирование здоровья детей

Л. А. ЛИТЯЕВА, О. В. КОВАЛЁВА

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Оренбург, Россия

Цель: оценить влияние вирусов семейства герпес у беременных женщин на состояние здоровья их детей в первое полугодие жизни.

Проведено клиничко-лабораторное наблюдение 33 пар «мать-дитя». Из них 25 женщин были из группы риска по внутриутробному инфицированию и 8 — с физиологическим течением беременности. Всем женщинам на 34–37 неделях беременности и их младенцам в возрасте 1 месяца жизни методом газовой хроматографии-масспектрометрии проводилось исследование количественного содержания маркеров герпесвирусов (по воздействию их на метаболизм холестерина) и симбиотической микробиоты по количественному содержанию длинноцепочечных жирных кислот и жирных альдегидов, фосфолипидов.

Выявлено, что у беременных женщин «группы риска» повышено количественное содержание маркеров герпесвирусов с преобладанием вируса простого герпеса (ВПГ) 1,2 типов и его ассоциаций с цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Выявлена корреляция степени повышения маркеров ВПГ, ВЭБ, ЦМВ с таковой бактериальной нагрузки кишечника условно патогенными представителями и дефицитом приоритетных родов кишечной микробиоты у матерей и этих же показателей у их детей.

Повышение количественного содержания герпесвирусов, превышающее норму более, чем в 2 раза, взаимосвязано с патологическим течением беременности и нарушением микроэкологического статуса беременных женщин, что прогнозирует реализацию соматической и инфекционной патологии у детей в первое полугодие жизни.

Ключевые слова: герпесвирусы, новорожденные, микробиота кишечника

The effect of herpes viruses on antenatal programming of children's health

L. A. Lityaeva, O. V. Kovaleva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Objective: to assess the effect of viruses of herpes family in pregnant women on the health of children in the first half of their lives.

A clinical and laboratory observation of 33 mother-child pairs was conducted. Of these, 25 women were from the risk group for intrauterine infection and 8 women were with a physiological course of pregnancy. The quantitative content of herpes virus markers by their effect on cholesterol metabolism and symbiotic microbiota was studied by the quantitative content of long chain fatty acids and fatty aldehydes, phospholipids by gas chromatography-mass spectrometry in all women at 34-37 weeks of gestation and their infants.

It was revealed that pregnant women of "risk group" increased the quantitative content of herpes virus markers with the prevalence of herpes simplex virus (HSV) 1,2 types and its associations with cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV).

A correlation was found between the degree of increase in markers of HSV, EBV, and CMV with that of the bacterial load of the intestine by conditionally pathogenic representatives and the deficiency of priority genera of the intestinal microbiota in mothers and the same indicators in their children.

An increase in the quantitative content of herpes viruses, exceeding the norm by more than 2 times, is interconnected with the pathological course of pregnancy and the violation of the microecological status of pregnant women, which predicts the realization of somatic and infectious pathology in children in the first half of life.

Keywords: herpes viruses, newborns, intestinal microbiota

Для цитирования: Л. А. Литяева, О. В. Ковалёва. Влияние герпесвирусов на антенатальное программирование здоровья детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(3):37-41 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-37-41>

For citation: L. A. Lityaeva, O. V. Kovaleva. The effect of herpes viruses on antenatal programming of children's health. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):37-41 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-37-41>

Контактная информация: Литяева Людмила Алексеевна (Lityaeva Lyudmila), д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Россия; MD, professor, department of epidemiology and infectious diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; lityaeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6695-219X>

В структуре вирусных инфекций герпесвирусы (ГВ) занимают лидирующие позиции, обуславливая широчайшую распространенность ГВ в популяции, высокий уровень заболеваемости и смертности, возрастающую частоту внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода и развития соматической патологии детей в грудничковом возрасте.

Характерной особенностью всех ГВ является их способность непрерывно или циклически размножаться в клетках тропных тканей. Негативно влияя на эпителиальные, лимфатические и другие клетки, ГВ поражают иммунные клетки и уклоняясь от иммунного надзора, приводят к развитию типичных или латентных форм инфекции.

Особую актуальность герпесвирусы представляют для беременных женщин вследствие негативного воздействия на развивающую систему плацента-плод, ре-

гулирующую взаимоотношения организма матери и плода, модифицируя их. Следует отметить, что плацента с функциональной точки зрения сравнима с симбиотической микробиотой кишечника, заключенной в биоплёнку, регулирующей взаимоотношения организма и окружающей среды, являющейся регулятором скорости и разнообразия физиологических функций и степени их повреждения, индикатором факторов естественной резистентности и адаптивности иммунитета ребенка.

Условием нормального течения беременности является переключение иммунного ответа с Th1 на Th2-типа, а нарушение переключения Th1/Th2 сопряжено с патологическим её течением. К тому же, репродуктивный статус беременной и иммунный статус плода отличается высокой напряженностью механизмов иммуносупрессии и низкой цитотоксичностью. Патологическое воздействие ГВ на плод реализуется через нарушение спе-

Таблица 1. Клинические и микроэкологические предикторы патологии у детей
Table 1. Clinical and microecological predictors of pathology in children

Предикторы/Predictors	Основная группа/ Main Group (n = 15)	Группа сравнения/ Comparison group (n = 10)	Группа контроля/Control group (n = 8)	Достоверность/ Reliability
Угроза прерывания/The threat of interruption	11 из 15	2 из 10	—	$p < 0,005$
Анемия/Anemia	3 из 15	2 из 10	1 из 8	
Гестоз /Gestosis	12 из 15	3 из 10	—	$p < 0,001$
Токсикоз /Toxicosis	13 из 15	3 из 10	2 из 8	
Многоводие /High water	15 из 15	1 из 10	—	$p < 0,001$
Фето-плацентарная недостаточность/Feto-placental insufficiency	15 из 15	1 из 10	—	$p < 0,001$
Патологическая прибавка в весе (более 10 кг)/ Pathological weight gain (more than 10 kg)	8 из 15	—	-	$p < 0,005$
Субинволюция матки в послеродовом периоде/ Subinvolution of the uterus in the postpartum period	12 из 15	—	—	$p < 0,005$
Средняя бактериальная нагрузка/Average bacterial load	8235 ± 244,3	6784 ± 183	3570 ± 829	$p < 0,6$
Средняя вирусная нагрузка/Average viral load	2057 ± 829	900 ± 357	228 ± 98	$p < 0,02$
Плазмалоген/Plasmalogen	16,3 ± 2,2	24,9 ± 5,8	44,6 ± 4,9	
Эндотоксин/Endotoxin	1,2 ± 0,2	0,89 ± 0,34	0,37 ± 0,14	

цифического и неспецифического иммунитета беременных, осложнений гестации, степени тяжести плацентарной недостаточности (ПН) и проявления ВУИ, формированием задержки развития плода и хронической гипоксии плода, внутриутробной гибели плода [1–3].

Риск инфицирования зависит от состояния здоровья беременной женщины и возрастает при наличии соматической и урогенитальной патологии [1–3].

Инфицирование ГВ начинается внутриутробно и совпадает во времени с формированием симбиотической микробиоты, её иммунных, метаболических и сигнальных функций, которое также начинается внутриутробно и происходит к 2–3 годам жизни. В этот период для созревания пищеварительного тракта, эндокринной и иммунной систем и формирования здоровья ребенка, критически важна адекватная колонизация кишечника микроорганизмами и соответствующая иммунная адаптация к быстро изменяющимся условиям окружающей среды.

Нарушение формирования состава микробиоты в антенатальном периоде, её количественных и качественных параметров сопряжено с нарушением её метаболических, защитных и структурных функций, что приводит к развитию патологических состояний, триггерно или непосредственно связанных с активацией условно-патогенных микроорганизмов дисбиотической микробиоты и во многом определяет состояние здоровья ребёнка в первое полугодие жизни [1].

Цель исследования — изучить влияние герпесвирусов на формирование здоровья детей и выявить микроэкологические предикторы, влияющие на данный процесс у детей первого полугодия жизни.

Материалы и методы исследования

Проведено клиничко-лабораторное наблюдение 33 пар «мать-дитя». Из них 25 женщин были из группы риска по внутриутробному инфицированию и 8 — с физиологическим течением беременности. Оценивалось наличие инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, осложненное течение предыдущих беременностей, течение настоящей беременности, родов, послеродового периода и течение неонатального периода у детей (наличие перинатальных инфекций — цитомегаловирусной инфекции и неонатального герпеса), характер вскармливания и состояние здоровья в первое полугодие жизни.

Всем женщинам на 34–37 неделях беременности и их младенцам в возрасте 1 месяца жизни для оценки видового и количественного состава симбиотической кишечной микробиоты и вирусов семейства герпес был использован метод газовой хроматографии-масспектрометрии, позволяющий мониторить состав симбиотической микробиоты по количественному содержанию длинноцепочечных жирных кислот, состав которых детерминирован в ДНК, и жирным альдегидам фосфолипидов — микробным маркерам, что позволяет контролировать весь спектр клинически значимых микроорганизмов по профилю микробных маркеров

(ММ), который адекватен такому составу кишечной микробиоты [4–6] (лаборатория бифидобактерий ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского). Метод сертифицирован Росздравнадзором, разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010 г.

Вирусы определяли по воздействию их на метаболизм холестерина. Вирусы простого герпеса (ВПГ) — по возрастанию холестердиола, Эпштейна-Барр — холестердионона-1, цитомегаловирусы — по количеству холестердионона-2 [4, 5].

Критерием клинической значимости (инфекции) вирусов семейства герпес — ВПГ 1,2 типов, ЦМВ и ВЭБ и кишечной микробиоты служил их избыточный рост (превышение нормы более, чем в 2 раза).

Определялись показатели плазмалогена (фосфолипид анаэробных бактерий, отражающий состав симбиотической микробиоты — показатель здоровья) и эндотоксина (суммарная концентрация липополисахаридов грамотрицательных энтеробактерий — триггер воспаления) [7, 8].

Всем беременным было проведено исследование на герпесвирусы методом ИФА и ПЦР.

По количественному содержанию маркеров герпесвирусов наблюдаемые беременные женщины были разделены на 3 группы. Основную группу (15 человек) составили беременные, у которых суммарный показатель вирусных маркеров превышал норму более, чем в 2 раза, показатели ИФА — высокие титры иммуноглобулинов класса G и отрицательные результаты ПЦР; группу сравнения — 10 женщин, у которых суммарный показатель вирусных маркеров превышал норму не более, чем в 1–1,5 раза. У этих женщин также имели место иммуноглобулины класса G к вирусам семейства герпес и отрицательные результаты ПЦР. В группу контроля вошли женщины (8), у которых маркеры вирусов герпеса были в пределах нормы и отрицательные результаты исследования на вирусы семейства герпес методом ИФА и ПЦР.

Статистическая обработка проводилась на основании общепринятых методов вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2000, Statistica 6,0. Критериями достоверности были χ^2 Пирсона, угловой критерий Фишера. Для выявления взаимосвязи использовался анализ ранговой корреляции по Spearman, показатели отношения шансов с вычислением доверительного интервала.

Результаты и их обсуждение

Все обследованные беременные женщины были сопоставимы по возрасту (23–34 лет), первородящих было 17, повторнородящих — 16. Выявлено, что у некоторых женщин (у 2 из 15) была замершая предыдущая беременность на сроке 10–12 недель гестации, а также ранее отмечались рецидивы генитальной инфекции (у 5 из 15) женщин: кандидозный вульвовагинит, неспецифический вагинит.

Мониторинг течения беременности выявил у всех женщин основной группы фето-плацентарную недоста-

точность (ФПН) и многоводие по результатам УЗИ, у большинства из них — ранний токсикоз (у 13 из 15) и гестоз (у 12 из 15), угрозы прерывания (у 11 из 15), у половины (у 8 из 15) была патологическая прибавка веса. В послеродовом периоде у большинства из них (у 12 из 15) регистрировались осложнения — субинволюция матки. Анализ течения беременности у женщин группы сравнения выявил достоверные отличия: угроза прерывания беременности была только у 2 из 10, гестоз и токсикоз — у 3 из 10, у одной из 10 — ФПН и многоводие по данным УЗИ (табл. 1). В группе контроля течение беременности у женщин было неосложненное.

Результаты исследования микробиологического статуса беременных показали, что в основной группе у всех них регистрировались маркеры герпесвирусов в концентрации, превышающей нормальные показатели более, чем в 2 раза с частотой встречаемости ВПГ (у 15 из 15), ВЭБ (у 14 из 15), ЦМВ (у 8 из 15) и их ассоциативным ростом в виде трёхкомпонентных (8) и двухкомпонентных (7) ассоциаций.

В группе сравнения этот показатель был ниже, превышая норму не более, чем в 1–1,5 раза. Частота встречаемости — ВПГ (у 10 из 10), ВЭБ (у 8 из 10) и ЦМВ (у 6 из 10) с ассоциативным ростом в виде трёхкомпонентных (6) и двухкомпонентных (4) ассоциаций.

В группе контроля показатели маркеров герпесвирусов были в пределах нормы.

Средняя вирусная нагрузка в группах также была различной: в основной группе — 2057 ± 829 , в группе сравнения — 900 ± 357 и только 228 ± 98 — в группе контроля ($p < 0,02$). Следует отметить, что средняя вирусная нагрузка коррелировала с таковой бактериальной нагрузкой и составила $8235 \pm 244,3$ — в основной группе, 6784 ± 183 — в группе сравнения и только 3570 ± 829 — в группе контроля ($p < 0,6$).

У всех обследованных женщин регистрировался дефицит приоритетных представителей родов *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium* при избыточном ассоциативном росте (10 ± 2) анаэробных представителей рода *Firmicutes* (*Peptostreptococcus anaerobicus* 18623, 17642, *Clostridium ramosum*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus mutans* (анаэробных) и почти тотальным дефицитом бактериодов.

Не менее важно, что степень бактериальной нагрузки у большинства женщин основной группы коррелировала с таковым уровнем эндотоксина в крови с колебанием 0,58–1,67 (норма 0,5). У женщин основной группы, имеющих максимальную численность бактерий, превышающих клинически значимый уровень — 14 и максимальную бактериальную нагрузку ($8235 \pm 244,3$), показатели эндотоксина были более 1 (в среднем $1,57 \pm 0,82$). У женщин группы сравнения численность микроорганизмов, превышающих клинически значимый уровень, была 7–9, общая бактериальная нагрузка составила в среднем 3570 ± 829 , а показатели эндотоксина были ниже, в пределах 0,5 — 1 ($p = 0,044$). У беременных группы контроля показатели общей бакте-

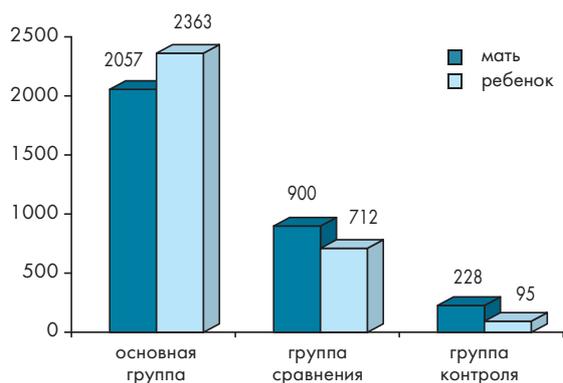


Рисунок 1. Средняя вирусная нагрузка у матерей и детей разных групп
Figure 1. Average viral load in mothers and children of different groups

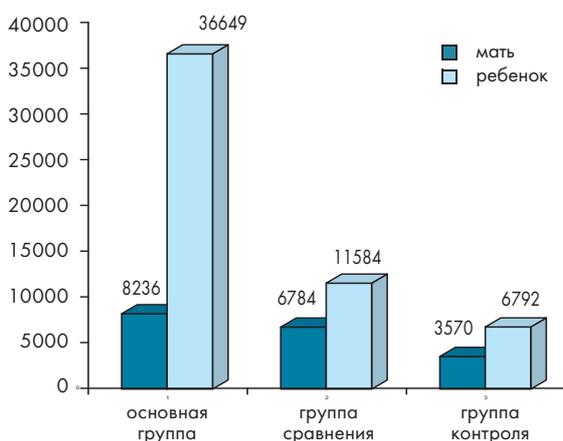


Рисунок 2. Средняя бактериальная нагрузка у матерей и детей разных групп
Figure 2. Average bacterial load in mothers and children of different groups

риальной нагрузки были минимальными — 3570 ± 829 , показатели эндотоксина были в пределах нормы (до 0,5).

Выявлена тесная взаимосвязь патологического течения беременности и вирусно-бактериальной нагрузки. В основной группе достоверно чаще встречались угрозы прерывания беременности на протяжении всего срока (у 11 женщин из 15); ранний токсикоз (у 13 из 15); фетоплацентарная недостаточность, многоводие по данным УЗИ (у 15 человек); признаки гестоза (у 12 из 15). Кроме того, у более половины женщин (у 8 из 15) была выявлена патологическая прибавка в весе (15–20 кг). В группе сравнения эти показатели были ниже, соответственно угроза прерывания (у 2 из 10); ранний токсикоз (у 3 из 10); ФПН (у 1 из 10), гестоз (у 3 из 10).

Роды были физиологичными на сроке 38–40 недель. У некоторых женщин основной группы (у 3) отмечался длительный безводный промежуток; субинволюция матки в послеродовом периоде имела место у 12

из 15 женщин — причина поздних сроков выписки из роддома.

Все обследованные дети родились с нормальным физическим развитием (масса тела = 3500 ± 200 г, рост = 54 ± 2 см) с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов (69%), 8/8 баллов (31%), были приложены к груди в первые сутки и находились на совместном пребывании с матерью. Почти у всех (у 14 из 15) детей основной группы регистрировалась конъюгационная желтуха с затяжным течением, в группе сравнения — только у 1 из 10. Кроме того, у 1 из 15 детей основной группы был везикулопустулёз.

Сопоставление показателей микробиологического статуса матерей и новорожденных детей показал их идентичность, прежде всего, по количественному содержанию маркеров герпесвирусов и частоте встречаемости ВПГ (у 13 из 15), ВЭБ (у 14 из 15), ЦМВ (у 8 из 15) и их ассоциаций трёхкомпонентных (8) и двухкомпонентных (7). Средняя вирусная нагрузка у них, как и у матерей, была достоверно разной — $2363,66 \pm 252$ в основной группе, $712,5 \pm 213$ — в группе сравнения и только 95 ± 15 — в группе контроля ($p < 0,002$). Соответственно и средняя бактериальная нагрузка — у детей основной группы была максимальной и составила 36649 ± 1252 , в группе сравнения — $11594,05 \pm 268$, в группе контроля — $6792,8 \pm 512$ ($p < 0,001$) (рис.1, 2).

Выявлена тесная взаимосвязь степени избыточного роста ВПГ, ВЭБ, ЦМВ со степенью бактериальной нагрузки кишечника условно патогенными представителями (показатель эндотоксина) и дефицитом приоритетных родов кишечной микробиоты (показатель плазмалогена) у детей.

При повышении уровня маркеров ВПГ, ЦМВ, ВЭБ в 2 раза, снижение *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium* было в 4 раза ($p = 0,003$), а при избыточном росте ВПГ, ВЭБ, ЦМВ в 5–6 раз, снижение было в 13–15 раз ($p = 0,05$).

При повышении концентрации маркёров герпесвирусов более, чем в 2 раза, регистрировалось повышение уровня эндотоксина более, чем на 0,25 ммоль/л ($p = 0,5$).

Выявленные микробиологические показатели у новорожденных отразились на состоянии здоровья детей в первое полугодие жизни. Проспективное наблюдение за состоянием новорожденных в динамике в течение первого полугодия жизни выявило различия (табл. 2).

Так, у 14 из 15 детей основной группы отмечалось длительное течение конъюгационной желтухи, средние показатели билирубина были 200 ± 50 мкмоль/л; в группе сравнения — соответственно 138 ± 22 мкмоль/л только у 2 из 10 детей. У детей группы контроля конъюгационная гипербилирубинемия не регистрировалась.

Функциональные нарушения кишечника в виде запоров (6), диареи (5), вздутий и выраженных колик (9) от-

Таблица 2. Микрoэкологические и клинические показатели состояния здоровья детей в первое полугодие жизни
Table 2. Microecological and clinical indicators of the health status of children in the first half of life

Показатели/Indicators	I group	II group	III group	p < 0,005
Средняя вирусная нагрузка/Average viral load	2363,66 ± 252	712,5 ± 213	95 ± 15	*
Средняя бактериальная нагрузка/Average bacterial load	36649 ± 1252	11594,05 ± 268	6792,8 ± 512	*
Средний показатель эндотоксина/Endotoxin mean	1,64 ± 0,33	0,77 ± 0,28	0,23 ± 0,11	*
Средний показатель плазмалогена/Plasmalogen mean	18 ± 3	34 ± 2	48 ± 2	
Частота кишечных дисфункций/The frequency of intestinal dysfunctions	15 из 15	2 из 10	—	*
Затяжная конъюгационная гипербилирубинемия/Prolonged conjugation hyperbilirubinemia	14 из 15	1 из 10	—	
Частота ОРВИ и кишечных инфекций в первое полугодие жизни/The frequency of ARVI and AII in the first half of life	3 ± 1	1	—	

мечались у большинства детей (11) основной группы и у 3 детей группы сравнения. В группе контроля у некоторых (2) наблюдалось беспокойное поведение, примеси в кале (не переваренные комочки пищи) (2).

Прибавка в весе за первый месяц была нормальной у всех детей и составляла в среднем 900 ± 200 г — у детей I группы, 800 ± 100 г — во 2 группе и 900 г ± 100 г — в 3 группе.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что у беременных женщин «группы риска» выявлено методом газовой хроматографии-масспектрометрии повышение количественного содержания маркеров герпесвирусов с преобладанием ВПГ 1,2 типов и его ассоциаций с ВЭБ, ЦМВ.

Повышение количественного содержания герпесвирусов, превышающее норму более, чем в 2 раза, взаимосвязано с патологическим течением беременности и нарушением микрoэкологического статуса, достоверно прогнозируя реализацию соматической и инфекционной патологии у детей в первое полугодие жизни.

Литература/References:

1. Ахмедьянова Р.Д., Тетелютин Ф.К. Портрет женщин с перинатальными потерями при внутриутробном инфицировании плода. В сборнике: Педиатры Удмуртии — с заботой о детях материалы республиканской научно-практической конференции. 2016: 12—14.
 Akhmedyanova R.D., Tetelyutina F.K. Portrait of women with perinatal losses during fetal infection. In the collection: Pediatricians of Udmurtia — materials for the Republican Scientific and Practical Conference with child care. 2016: 12—14. (In Russ.)
2. Исаков В. А., Архипова В. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб: СпецЛит: 2013: 51—198.
 Isakov V.A., Arkhipova V.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections. St. Petersburg: SpetsLit: 2013: 51—198. (In Russ.)
3. Диагностика, лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. Володин Н.Н., Лобзин Ю.В., Иванов Д.О., Васильев В.В., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. В книге: Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. Санкт-Петербург, 2016: 355—370.

Diagnosis, treatment and prevention of congenital herpes simplex virus infection. Volodin N.N., Lobzin Yu.V., Ivanov D.O., Vasiliev V.V., Petrenko Yu.V., Fedoseyeva T.A. In the book: Clinical recommendations (protocols) for neonatology. St. Petersburg, 2016: 355-370. (In Russ.)

4. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. Химический анализ в медицинской диагностике. М.: Наука, 2010: 293—368.
 Osipov G.A. Chromatography-mass spectrometric analysis of microorganisms and communities in clinical samples for infections and dysbiosis. Chemical analysis in medical diagnostics. M.: Nauka, 2010: 293—368. (In Russ.)
5. Осипов Г.А., Новикова В.П. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения: Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург. Издательство «Левша». 2013: 95.
 Osipov G.A., Novikova V.P. The method of mass spectrometry of microbial markers as a way of assessing parietal intestinal microbiota in diseases of the digestive system: Educational-methodical manual. St. Petersburg. Publishing house «Levsha». 2013: 95. (In Russ.)
6. Шендеров Б.А. «ОМИК»-технологии и их значение в современной профилактической и восстановительной медицине. Вестник восстановительной медицины. 2012; 3: 70—78.
 Shenderov B.A. «OMIK»-technologies and their importance in modern preventive and rehabilitation medicine. Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny. 2012; 3: 70—78. (In Russ.)
7. Goldfine H. The appearance, disappearance and reappearance of plasmalogens in evolution. Prog Lipid Res. 2010; 49(4):493—498.
8. Rezanika T., Kresinova Z., Kolouchova I. et al. Lipidomic analysis of bacterial plasmalogens. Folia Microbiol. 2012; 57: 463—472.

Информация о соавторах:

Ковалёва Оксана Васильевна (Oksana Kovaleva), к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ОрГМУ Минздрава России; PhD, Associate professor, department of epidemiology and infectious diseases, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; oksanakovaljova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3701-7175>

Статья поступила 10.06.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
 Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Основные аспекты иммунопрофилактики инфекционных болезней в Республике Дагестан

Н. С. КАРНАЕВА, Л. У. УЛУХАНОВА, А. Г. ГАДЖИМИРЗАЕВА, С. Г. АГАЕВА

Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Республика Дагестан

Проведен анализ эпидемиологической ситуации вакциноуправляемых инфекций в Республике Дагестан. Внедрение массовой иммунопрофилактики положительно отразилось на снижении заболеваемости таких инфекций, как полиомиелит, дифтерия, столбняк, краснуха, вирусный гепатит В в Республике Дагестан.

Однако, несмотря на проводимую плановую иммунизацию населения по «управляемым» инфекциям, уровень заболеваемости корью, паротитной инфекцией остается высоким в 2018 г., это объясняется увеличением количества лиц, отказывающихся от проведения профилактических прививок, в большинстве случаев, по религиозным соображениям.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, заболеваемость, вакцинация, медицинские отводы, эпидемиологическая ситуация

The main aspects of the immunoprophylaxis of infectious diseases in the Republic of Dagestan

N. S. Karnayeva, L. U. Ulukhanova, A. G. Gadzhimirzaeva, S. G. Agaeva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

The analysis of the epidemiological situation of vaccine-preventable infections in the Republic of Dagestan. The introduction of mass vaccine prophylaxis had a positive effect on reducing the incidence of infections such as poliomyelitis, diphtheria, tetanus, rubella, and viral hepatitis B in the Republic of Dagestan.

However, despite the ongoing routine immunization of the population for “controlled” infections, the incidence of measles and parotitis infection remains high in 2018, this is due to an increase in the number of people who refuse to receive preventive vaccinations, in most cases, for religious reasons.

Keywords: vaccine prophylaxis, incidence, vaccination, medical allotments, epidemiological situation

Для цитирования: Н. С. Карнаева, Л. У. Улукханова, А. Г. Гаджимирзаева, С. Г. Агаева. Основные аспекты иммунопрофилактики инфекционных болезней по Республике Дагестан. *Детские инфекции*. 2019; 18(3):42-45 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-42-45>

For citation: N. S. Karnayeva, L. U. Ulukhanova, A. G. Gadzhimirzaeva, S. G. Agaeva. The main aspects of the immunoprophylaxis of infectious diseases in the Republic of Dagestan. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):42-45 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-42-45>

Контактная информация: Карнаева Наргиз Сабировна (Nargiz Karnayeva), к.м.н. ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций ДГМУ, Республика Дагестан, г. Махачкала, Россия; PhD, Assistant, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia; Karnaeva79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7519-9235>

Вакцинопрофилактика — одно из самых эффективных, безопасных, экономически выгодных средств защиты против инфекционных заболеваний среди населения. Эффективность вакцинопрофилактики в борьбе с инфекциями доказана многолетним мировым опытом, были ликвидированы или сведены до единичных случаев более 10 тяжелых инфекций. В мировом масштабе ликвидирована натуральная оспа и во многих странах мира полиомиелит [1, 2].

Принципы вакцинопрофилактики основываются на иммунологической памяти — способности организма человека вырабатывать иммунитет против инфекционных заболеваний [2, 3]. Эффект иммунологической памяти может быть достигнут с помощью введения в организм препаратов, содержащих ослабленные микробы, родственные им микроорганизмы или их фрагменты. Многолетними наблюдениями доказано, что привитые лица болеют инфекционными заболеваниями реже в 4—20 раз, чем непривитые [3—7]. Непривитые люди как раз являются причиной распространения заболевания среди детей раннего возраста, которые еще не привиты в силу возрастных ограничений, или среди лиц пожилого возраста, у которых иммунная система перегружена борьбой с хроническими заболеваниями [6].

Цель исследования: оценить эпидемиологическую ситуацию и профилактические мероприятия по вакциноуправляемым инфекциям в Республике Дагестан.

Материалы и методы исследования

Материалами для данного исследования служили статистические и эпидемиологические данные заболеваемости «управляемых» инфекций за период 2018 г. «Республиканского центра инфекционных заболеваний и СПИД» г. Махачкалы, Дагестан, Россия.

Результаты и их обсуждение

Мероприятия по профилактике инфекционных заболеваний, в том числе проведение иммунопрофилактики населения, включены в государственную программу «Развитие здравоохранения в Республике Дагестан на 2014—2020 годы». Результативность этих мероприятий находит зеркальное отражение в показателях заболеваемости управляемыми инфекциями по республике. Случаи дифтерии не регистрируются с 1997 г., столбняк регистрируется только спорадически, нет с 2010 года случаев полиомиелита, вызванного диким вирусом, на низком уровне заболеваемость острым гепатитом В. Однако в 2016—2017 гг. и за 8 месяцев 2018 года в республике со-

храняется эпидемиологическое неблагополучие по эпидемическому паротиту, кори и коклюшу.

За январь—август 2018 г. зарегистрировано 202 случая заболевания корью (ИП — 6,70) против 58 случаев за аналогичный период 2017 г. (ИП — 1,92), заболеваемость выросла в 3,48 раз. В эпидемический процесс вовлечены 24 административные территории республики, наибольшее количество случаев зарегистрировано в городах Махачкала (114 сл., ИП — 15,91), Каспийск (8 сл., ИП — 7,27), Хасавюрт (7 сл., ИП — 5,06), Буйнакск (5 сл., ИП — 7,83), Избербаш (6 сл., ИП — 10,43).

В республике сохраняется сложная эпидемиологическая ситуация по эпидемическому паротиту, зарегистрировано за январь—август 2018 года 1205 случаев (ИП — 39,96), наибольшее количество зарегистрировано в районах: Кизилюртовском (52 сл., ИП — 75,40), Карабудахкентском (36 сл., ИП — 44,74), — Тарумовском (31 сл., ИП — 95,02) и в городе Махачкала (819 сл., ИП — 114,3).

Заболеваемость коклюшем за январь—август 2018 г. выросла в 5,93 раза, зарегистрировано 178 случаев (ИП — 5,90) против 30 за аналогичный период 2017 г. (ИП — 0,99), наибольшее количество случаев зарегистрировано в Кумторкалинском (13 сл., ИП — 49,13), Хасавюртовском (14 сл., ИП — 9,24) районах и в городах г. Махачкала (95 сл., ИП — 13,26), Хасавюрт (10 сл., ИП — 7,22).

Для обеспечения благополучной ситуации по управляемым инфекциям необходимо обеспечить коллективный иммунитет на территориях с 95% охватом профилактическими прививками по каждой возрастной группе и в первую очередь обеспечить своевременность охвата в декретированном возрасте. По данным федеральной статистической формы №6 за 2017 г. «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний», показатель своевременности охвата профилактическими прививками в декретированных сроках в целом по республике за 2017 г. был удовлетворительный, в том числе против вирусного гепатита В — 95,4%, дифтерии и коклюша — 95,2%, кори — 95,8%, эпидемического паротита — 95,8%, краснухи — 95,8%.

Вместе с тем на отдельных административных территориях отмечалось снижение показателей своевременной иммунизации против инфекционных заболеваний в декретированных возрастах ниже нормативного (менее 95%):

— вакцинации против кори детей (в возрасте 24 месяцев) в Гунибском (88,9%), Хунзахском (89,8%), Казбековском (93,2%), Дербентском (88,4%) районах и городах Буйнакск (93,9%), Хасавюрт (81,6%);

— ревакцинации против кори взрослого населения (в возрасте 18—35 лет) в Гунибском (87,6%)

районе и городах Хасавюрт (93,0%), Буйнакск (93,9%);

— вакцинации против полиомиелита детей (в возрасте 12 месяцев) в Дербентском (87,1%), Рутульском (80,5%), Гунибском (83,5%) районах и городах Хасавюрт (87,9%), Ю. Сухокумск (93,3%), Буйнакск (91,1%);

— ревакцинации против полиомиелита детей (в возрасте 24 месяцев) в Дербентском (88,4%), Гунибском (88,9%) районах и городах Буйнакск (94,4%), Хасавюрт (82,1%);

— вакцинации против коклюша детей (12 месяцев) в Шамильском (84,7%), Дербентском (87,1%), Казбековском (93,7%) районах, МСЧ Кочубей (91,7%) и городах Буйнакск (90,4%), Ю. Сухокумск (92,0%);

— ревакцинации против коклюша детей (24 месяца) в Шамильском (88,3%), Дербентском (87,5%) районах и г. Буйнакск (80,8%);

— вакцинации против дифтерии детей (12 месяцев) в Дербентском (87,1%) Гунибском (83,5%), Казбековском (93,7%), Шамильском (84,7%), Карабудахкентском (88,0%) районах и гг. Кизилюрт (70,3%), Хасавюрт (87,5%), Дербент (77,9%), Буйнакск (93,0%), Ю. Сухокумск (93,3%);

— ревакцинации против дифтерии детей (24 месяца) в Дербентском (88,4%) Гунибском (88,9%), Казбековском (93,2%), Шамильском (88,3%), Карабудахкентском (69,0%) районах и гг. Кизилюрт (79,9%), Хасавюрт (81,6%), Буйнакск (93,8%).

Анализ выполнения плана профилактических прививок против инфекционных заболеваний за январь—август 2018 г. в соответствии формой федерального статистического наблюдения №5 «Сведения о профилактических прививках» в целом по республике удовлетворительный. Средний показатель выполнения плана профилактических прививок в рамках национального календаря по республике среди детского населения составил 67,5% (нормативный показатель не менее 63,3%).

Недостаточный показатель выполнения плана иммунизации отмечен по вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, вирусного гепатита В, пневмококковой инфекции детей 1 года жизни, по ревакцинации против полиомиелита, пневмококковой инфекции и краснухи. Проведенный анализ ситуации по иммунопрофилактике за 2018 г. указывает на то, что ситуация осложняется и тем, что в республике из года в год увеличивается количество лиц, отказывающихся от проведения профилактических прививок (рис. 1).

Основной мотив отказа от проведения прививок — это религиозные убеждения родителей, а также убежденность во вреде прививок, что связано с активной антипрививочной пропагандой, проводимой в интернете, социальных сетях.



Рисунок 1. Количество медицинских отводов и отказов от проведения прививок по республике Дагестан
Figure 1. The number of medical withdrawals and refusals from vaccinations in the Republic of Dagestan

В связи с ростом отказов от проведения профилактических прививок, в республике проводится большая разъяснительная работа с населением с использованием СМИ, лидеров духовенства и мечетей. Медицинскими работниками совместно с специалистами учреждений Роспотребнадзора по РД и работниками местного самоуправления проводится адресная работа с родителями, отказывающимися от проведения профилактических прививок.

По результатам серологического мониторинга, проведенного на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Дагестан» в рамках надзора за 3 года отмечается высокий процент серонегативных лиц к дифтерии, столбняку, эпидемическому паротиту, полиомиелиту.

В 2017 г. проводилась дополнительная и подчищающая иммунизация против эпидемического паротита. Охвачено в 2017 г. 45 931 чел. (учащиеся 11 кл., студенты г. Махачкала). В 2018 году вакцина для подчищающей иммунизации против эпид. паротита поступила по программе «Развитие здравоохранения в Республике Дагестан на 2014–2020 годы» 11.05.18 г. в количестве 60 000 доз. Для завершения подчищающей иммунизации из вакцины, полученной 21.06.2018 г. в рамках Национального календаря прививок, было выделено 15 599 доз. Иммунизация против эпид. паротита проводилась в 2 этапа — с 14.05.18 по 20.05.18 и с 25.06.18 по 30.06.18. Было привито 62 254 чел. (82,3% от числа подлежащих), в том числе: взрослых — 666 чел.; учащихся 9–11 кл. — 52 372 (86,3% от подлежащих 60 690 чел.); детей, не привитых и не имеющих сведений о прививках от 1-го до 14 лет — 9 216 (60,7% от подлежащих 15 183).

Во исполнение Постановления главного государственного санитарного врача по РД от 22.02.2018 №13 «О заболеваемости корью в Республике Дагестан и дополнительных мерах профилактики» была запланирована дополнительная иммунизация детей и взрослых не привитых и однократно привитых, всего

34 396 чел. Поступила вакцина по программе «Развитие здравоохранения в Республике Дагестан на 2014–2020 годы» 11.05.18 в количестве 35 000 доз. Было привито 33 139 чел. (96,3%), из них подлежали вакцинации дети от 1 до 17 лет. — 12 940, привито — 9671 (74,7,0%); взрослые от 18 до 35 лет — 12 167, привито — 11 716 (96,2%) и взрослые из групп риска до 55 лет — 9273, привито — 11 752 (100,2%). Не привито против кори 1118, из них отказы — 1042, медицинские отводы — 76.

Таким образом, все выявленные серонегативные лица были повторно реиммунизированы.

Республика Дагестан является неблагополучной территорией по заболеваемости острыми кишечными инфекциями, том числе и вирусным гепатитом А, которые носят часто вспышечный и групповой характер. За текущий период в эпидемических очагах проведена вакцинация 2014 человек, в т. ч. 1773 детей, против дизентерии Зонне привито 283 чел. (94%) при плане 300 человек.

В связи с осложнением эпидемической ситуации, Министерством здравоохранения Республики Дагестан проводится организационно-методическая работа по предупреждению дальнейшего распространения инфекции. Вопросы профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний, управляемых средствами специфической профилактики, включены в тематику проводимых семинаров, совещаний, в т.ч. выездных кустовых семинаров, проведенных в 5 городах республики с охватом 450 врачей разных специальностей.

Заключение

Неоспоримо воздействие иммунопрофилактики на снижение инфекционной заболеваемости, в 2018 году продолжена иммунизация населения республики Дагестан в рамках Национального календаря профилактических прививок и в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Несмотря на проводимую иммунизацию населения, уровень заболеваемости коклюшем за январь—август 2018 г. вырос в 5,93 раза, заболеваемость корью за аналогичный период выросла в 3,48 раза. В 2017–2018 гг. сохраняется неблагополучная эпидемиологическая ситуация по эпидемическому паротиту, что связано с высоким процентом серонегативных лиц в возрастной группе от 16 до 39 лет, что подтверждает необходимость внедрения ревакцинации против этой инфекции.

Основная причина роста заболеваемости «управляемых» инфекций — это отказы от вакцинации, чаще по религиозным убеждениям родителей.

Выводы

Таким образом, для повышения эффективности вакцинопрофилактики в Республике Дагестан необходимо:

- Обеспечить не менее 95% охват профилактическими прививками в рамках Национального календаря по каждой возрастной группе.

- Организовать постоянный ежегодный серомониторинг в декретированных возрастных группах с последующим изучением результатов и принятием эффективных мер профилактики (реиммунизация серонегативных в целях предупреждения вспышек инфекционных заболеваний, определение когорты восприимчивых лиц среди подростков и взрослых для повторной профилактической реиммунизации с учетом длительности постпрививочного иммунитета).

- Слежение за уровнем заболеваемости управляемыми инфекциями с определением групп риска и анализом привитости. Разработка профилактических мероприятий конкретно по каждой территории согласно служебных расследований случаев инфекционных заболеваний у привитых (выявление причин, повлекших к заболеванию и устранение выявленных дефектов в работе).

- Организация планомерной профилактической работы среди населения по снижению отказов от профилактических прививок с использованием СМИ, духовенства, социальных сетей.

- Изучение структуры причин постоянных и длительных медицинских отводов для планирования мероприятий по оздоровлению и организации реабилитационного лечения.

- Программное обеспечение для персонифицированного учета профилактических прививок. Обеспечение сохранности первичной учетной документации, содержащей сведения о профилактических прививках (т.е. ф№063/у на бумажном и электронном носителе на каждого жителя, доступная для использования в работе медицинскими организациями, аббревиатуры «неизвестный прививочный анамнез» не должно быть).

- Организация и выполнение переписи взрослого и детского населения, с последующим планированием и максимальным охватом профилактическими прививками лиц, непосредственно проживающих на обслуживаемой территории.

Литература/References:

1. Heidi J., Alexandre de Figueiredo, Zhao X., William S., Pierre V., Iain G., et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *EbioMedicine*. 2016; 12:295–301.
2. Шамшева О.В., Корсунский А.А., Учайкин В.Ф. Вакцинопрофилактика: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011: 184.
Shamsheva O.V., Korsunsky A.A., Uchaykin V.F. Vaccine Preven-

tion: A Guide for Physicians. М.: GEOTAR-MED, 2011: 184. (In Russ.)

3. Русакова У.В. [и др.] Современная эпидемиологическая ситуация в отношении инфекций, управляемых с помощью массовой вакцинопрофилактики в Западной Сибири. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. 6:4–8.
Rusakova U.V. [et al]. The current epidemiological situation regarding infections controlled by mass vaccination in Western Siberia. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni=Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012.6: 4–8. (In Russ.)
4. Львова И.И., Фельдблюм И.В., Корюкина И.П., Ушакова Т.А. Мониторинг событий поствакцинального периода. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004; 5:19–22.
Lvova I.I., Feldblyum I.V., Koryukina I.P., Ushakova T.A. Monitoring the events of the post-vaccination period. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni=Epidemiology and Infectious Diseases*. 2004; 5:19–22. (In Russ.)
5. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В. Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(2):116–130.
Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V. Legal and ethical basis for informed consent to vaccination in Russia: the need to change the approach. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2016; 13 (2): 116–130. (In Russ.)
6. Брико Н.И. Вакцинация — решающая мера снижения бремени, связанного с инфекционными болезнями среди взрослых лиц. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013. 4:10–15.
Briko N.I. Vaccination is a critical measure of reducing the burden of communicable diseases among adults. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni=Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013. 4: 10–15. (In Russ.)
7. Лыткина И.И., И.В.Михеева. Унификация системы управления эпидемическим процессом кори, эпидемического паротита и краснухи. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. 4(59):8–14.
Lytkina I.I., I.V. Mikheeva. Unification of the control system of the epidemic process of measles, mumps and rubella. *Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccination*. 2011. 4(59): 8–14. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Улуханова Лала Уджаговна (Lala Ulukhanova), д.м.н. проф. зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, Республика Дагестан, г. Махачкала, Россия; dgma@list.ru, lala.uluhanova@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1311-079X>

Гаджимирзаева Аслимат Гаджимирзаевна (Aslimat Gadzhimirzaeva), ассистент каф. пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, Республика Дагестан, г. Махачкала, Россия; aslimat2@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0001-8168-2848>

Агаева Салихат Гаруновна (Salihat Agaeva), к.м.н. доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, Республика Дагестан, г. Махачкала, Россия; Salja-aggat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7900-0454>

Статья поступила 25.07.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции

¹ Н. В. Холоднова, ² Л. Н. Мазанкова, ³ А. А. Вольтер, ⁴ И. Е. Турина

¹ ГБУЗ Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цитомегаловирусная инфекция занимает первое место среди врожденных инфекций, внося большой вклад в формирование разнообразных пороков развития. В обзоре литературы описываются патогенетические механизмы воздействия вируса на организм плода и новорожденного. Врожденная ЦМВИ развивается вследствие заражения матери вирусом или его реактивации, обуславливая активную инфекцию. ЦМВ обладает пантропностью. Инфицированные клетки приобретают характерный вид «совиного глаза» вследствие увеличения в размерах в 3–4 раза, цитоплазма из-за большого диаметра ядра визуализируется лишь в виде тонкой полоски. При врожденной ЦМВ-инфекции выявляют сам вирус, его ДНК или антигены в биологических средах до 14–21 дня жизни. Выделяют манифестную и бессимптомную форму инфекции.

Особое внимание уделено разнообразию клинической картины инфекции и ее отдаленным последствиям. При инфицировании плода на ранних сроках беременности формируются разнообразные пороки развития ЦНС, сердечно-сосудистой, почек и др. При заражении в поздние сроки беременности у новорожденных выявляют разнообразные заболевания и патологические состояния. У 40–90% новорожденных при манифестной ЦМВИ имеют место отдаленные неврологические последствия и снижение слуха, а также поражения органа зрения.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, врожденная инфекция, врожденные пороки развития

The modern view of congenital Cytomegalovirus infection

¹ N. V. Kholodnova, ² L. N. Mazankova, ³ A. A. Volter, ⁴ I. E. Turina

¹ G.N. Speransky City Children's Hospital №9, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Congenital cytomegalovirus infection (CMVI) ranks first among congenital infections, making contribution significantly to the variety of congenital defects formation. The review describes in details the pathogenic mechanisms of the virus effects on the fetus and newborn. Congenital CMVI develops as a result of infection of the mother with the virus or its reactivation, causing an active infection. CMV is pantropic. Infected cells acquire the characteristic appearance of an «owl's eye» due to a 3–4-fold increase in size, and the cytoplasm is visualized only in the form of a thin strip due to the large diameter of the nucleus. With a congenital CMV infection, the virus itself, its DNA or antigens is detected in biological media up to 14–21 days of life. The manifest and asymptomatic form of infection is distinguished.

Attention is drawn to the various clinical findings and long-term outcomes of the infection. When the fetus is infected in the early stages of pregnancy, various malformations of the central nervous system, cardiovascular, kidneys, etc. are formed. When infected in the late stages of pregnancy, a variety of diseases and pathological conditions are revealed in newborns. In 40–90% of newborns with manifest CMVI, there are long-term neurological consequences and hearing loss, as well as damage to the organ of vision.

Keywords: newborn, cytomegalovirus infection, congenital infection, congenital malformation

Для цитирования: Н. В. Холоднова, Л. Н. Мазанкова, А. А. Вольтер, И. Е. Турина. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2019; 18(3):46-52 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52>

For citation: N.V. Kholodnova, L.N. Mazankova, A.A. Volter, I.E. Turina. A modern view of the problem of congenital cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):46-52 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52>

Контактная информация: Холоднова Наталья Витальевна (Natalia Kholodnova), врач-неонатолог 8 инфекционного отделения для новорожденных ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; neonatologist of 8th infectious diseases department for newborns, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, Moscow, Russia; kholodnova.natalia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0419-5410>

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) — распространенная врожденная вирусная инфекция, характеризующаяся многообразными проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболеваемости. По данным ВОЗ, в последние годы частота ВЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,3% до 3,0% в разных странах. Ежегодно в США рождается около 20–40 тыс.

детей с ВЦМВИ (0,6–0,7%) [1], в Японии — 8000 новорожденных [1], в РФ 0,2–5% среди всех родившихся младенцев [2]. При этом около 15–30% новорожденных, инфицированных внутриутробно, погибает [3, 4].

ВЦМВИ является ведущей причиной тяжелой врожденной патологии, серьезной медико-социальной проблемой мирового уровня, требующей решения.

Этиология.

Возбудитель ЦМВИ в современной классификации вирусов под видовым названием *Cytomegalovirus hominis* отнесен к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*. Особенностью

ЦМВ являются крупный ДНК-геном (диаметр нуклеокапсида 100—120 нм), возможность репликации без повреждения клетки, малая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, существенное подавление клеточного иммунитета. ЦМВ обладает относительной нечувствительностью к действию интерферона, не чувствителен к действию антибиотиков, низкой чувствительностью к ацикловиру и его аналогам. В международных каталогах зарегистрировано 3 штамма ЦМВ — AD 169, Davis и Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все штаммы, от одного человека может быть выделено несколько штаммов вируса [5].

Патогенез.

Решающим фактором развития врожденной ЦМВИ является вирусемия у матери вследствие первичного или повторного заражения вирусом или его реактивации. Заболеваемость плода ЦМВИ зависит не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности [6]. Наличие ЦМВ в крови ведет к инфицированию плаценты, ее поражению и дальнейшему заражению плода [7]. Возможный путь заражения плода — восходящий, или трансцервикальный. Причиной восходящей инфекции является наличие вируса в канале шейки матки у беременной.

Реактивация ЦМВ в эндометрии и поражение эмбриона восходящим путем без выхода возбудителя в кровь может быть одной из причин самопроизвольных выкидышей на ранних сроках [7].

Вирус цитомегалии обладает пантропностью [8—11]. Он тропен к нейронам и нейроглии [12] (незрелые глиальные клетки в перивентрикулярной области наиболее восприимчивы к цитомегаловирусу [13]), эпителиальным клеткам слюнных и молочных желез, почечных канальцев, мочевого пузыря, легких, печени, кишечника, генитального тракта, эндотелию сосудов, лейкоцитам (лимфоцитам, макрофагам, нейтрофилам), фибробластам и мегакарицитам [7, 14]. ЦМВ также может инфицировать клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга, сетчатку глаза [7] и надпочечники [8].

После преодоления вирусом входных ворот первоначально инфицируются эндотелиальные клетки сосудов. Вирус персистирует и размножается в эндотелиоцитах [7]. Дальнейшее распространение инфекции происходит вследствие прямого клеточно-клеточного контакта зараженных эндотелиоцитов с полиморфно-ядерными лейкоцитами и их миграцией, в т.ч. через гематоэнцефалический барьер. Внутри клетки ЦМВ проникает путем пиноцитоза или веропексиса. Когда ДНК вируса достигает ядра клетки хозяина, начинается процесс репликации и формирование дочерних вирусных частиц [14], которые покидая инфицированную клетку, «покрываются» внешней оболочкой. При этом внешняя оболочка вирионов образуется при участии мембраны клетки, поврежденной цитомегаловирусом [7]. Дочерние вирусные частицы взаимодействуют с рецепторами соседних клеток, повторяя процесс. Пораженные клетки осуществляют не только синтез вирусных

частиц, но и сохраняют способность к слизисто-белковой секреции, что обеспечивает их маскировку и предупреждает «атаку» Т-киллеров.

Инфицированные клетки приобретают характерный вид «свиногого глаза» вследствие увеличения в размерах в 3—4 раза, цитоплазма из-за большого диаметра ядра визуализируется лишь в виде тонкой полоски. В клетке появляются внутриядерные базофильные включения, представляющие собой незрелые вирионы. Трансформированные цитомегалические клетки формируют своеобразный биологический барьер между вирусными антигенами и иммунокомпетентными клетками [14].

Зараженные эндотелиальные клетки крупных сосудов являются резервуарами ЦМВ и вносят свой вклад в вирусемию, передавая вирус циркулирующим моноцитам [5] и лимфоцитам [7]. Вирусная инфекция в микрососудах вызывает постепенное продуктивное поражение всех слоев сосудистой стенки, приводит к разрушению зараженных эндотелиальных клеток, их слипанию, образованию микротромбов, приводящее к склеротическим изменениям, стенозу и облитерации сосудов [5].

Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты/макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки [5], также резервуаром являются стромальные клетки костного мозга [15]. Возможны периоды локальной активации ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта. В случае иммунологических нарушений и при наследственной предрасположенности к данной патологии происходит возобновление репликации вируса, вирусемия, диссеминация возбудителя, развитие клинически выраженного заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяет выраженностью иммуносупрессии [5].

В ответ на внедрение ЦМВ развивается иммунная перестройка организма. Иммунитет при ЦМВИ нестойкий, нестерильный, медленный. Персистенция вируса в иммунокомпетентных клетках-мишенях приводит к нарушению их функций — подавление фагоцитоза, дисбаланс клеточного звена иммунной системы [17]. Вследствие длительного персистирования в организме вирус действует на все звенья иммунной системы больного [18]. Защитная реакция организма проявляется в виде образования специфических антител, активации Т-киллеров и развития реакции гиперчувствительности замедленного типа [18].

Пантропность вируса в сочетании с особенностями иммунопатогенеза врожденной ЦМВИ служит основанием для возникновения разнообразных аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, гломерулонефрит, гепатит, рассеянный склероз и др.) [12, 19].

Классификация.

Единой общепринятой классификации ЦМВИ на сегодняшний день нет. Отечественные и зарубежные авто-

ры определяют цитомегаловирусную инфекцию как врожденную при выявлении в исследуемых пробах клеток самого вируса или его ДНК, антигенов, а также специфических антител к вирусу в биологических средах до 14–21 дня жизни и выделяют манифестную (симптоматическую) и бессимптомную форму [5, 7, 8].

Клиническая картина.

При инфицировании ЦМВ на ранних сроках беременности рождаются дети с разнообразными пороками развития: микроцефалией, микро- и макрогирией, гипоплазией легких, атрезией пищевода, аномалиями строения почек, дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок, сужением легочного ствола и аорты и др. [18].

При заражении плода в поздние сроки беременности формирования пороков не происходит, у новорожденных с первых дней жизни выявляют разнообразные заболевания и патологические состояния (геморрагический синдром, гемолитическая анемия, желтухи различного генеза — вследствие врожденного гепатита, цирроза печени, атрезии желчных путей). Возможны разнообразные клинические проявления, свидетельствующие о поражении различных органов и систем: интерстициальная пневмония, энтериты и колиты, поликистоз поджелудочной железы, нефрит, менингоэнцефалит, гидроцефалия [18].

По другим данным, инфицирование ЦМВ плода во второй половине беременности может не приводить к клинически выраженной патологии при рождении, но быть причиной развития заболевания в первые недели — месяцы жизни ребенка [5]. При интранатальном инфицировании вирусом клинические признаки болезни определяются через 1–2 месяца после рождения. Часто ЦМВИ проявляется поражением легких, но при отсутствии отягчающих факторов пневмония развивается лишь у 2–10% инфицированных детей, протекает благоприятно и редко требует госпитализации [5].

Манифестная форма врожденной ЦМВИ составляет только 5–10% из всех инфицированных новорожденных [6, 20], по другим данным до 25–30% [3], и у них может быть один или несколько симптомов врожденной ЦМВИ при рождении [21].

Среди клинических и лабораторно-инструментальных признаков манифестной формы ВЦМВИ у плода выделяют [21]: внутриутробную задержку роста плода, признаки хронической гипоксии плода, полисерозит, фетальный асцит в 8,7% случаев по данным [22, 23], а в исследовании [24] в 38,5% случаев, водянка плода встречается с частотой 0,6% [22, 23], 10,3% [24], гиперэхогенный кишечник 4,5–13,0% [22–24], псевдомеконияльный илеус, гепатоспленомегалия, кальцификаты в печени, аномалии развития головного мозга, вентрикуломегалия, кальцификаты в головном мозге, гидроцефалия [25], микроцефалия [25], гиперэхогенные почки, кардиомегалия, спленомегалия, тромбоцитопению плода. Возможна внутриутробная гибель плода.

Также выявляют мало- 12,8% [24] и многоводие 1,5% [22, 23], утолщение и воспаление плаценты и кальцификаты в ней [25] в 4,3% случаев [22, 23], в ис-

следованиях [24] изолированное утолщение плаценты выявлено в 5,1% случаев, однако по данным [26] поражение плаценты встречается в 100% случаев.

При этом ряд авторов выделяют эхографические признаки, которые могут быть характерными именно для цитомегаловирусной инфекции, к ним относят кистозные структуры в перивентрикулярной области около затылочных и височных рогов боковых желудочков мозга плода [23].

В своем исследовании [24] отмечают у плодов с ВЦМВИ мелкие интерстициальные лимфоузлы, недоразвитие легких, гиперэхогенные опухолевидные образования в животе, изменение окружности головы, короткие конечности, низкую активность плода, асимметрию желудочков сердца, кардиомиопатию.

У новорожденных с ВЦМВИ выявляют ряд клинико-лабораторных и инструментальных изменений такие, как синдром задержки роста плода (СЗРП), но данные литературы разноречивы: СЗРП выявляют от 1,9% до 50% случаев [7, 20, 22, 23, 24, 27–29], недоношенность встречается в 26–34% случаев [7, 20, 29, 30], а малый вес к сроку гестации — у 50–58% новорожденных с ВЦМВИ [27, 30].

Поражение нервной системы выявляют с частотой от 10 до 100%: по данным [31] в 55% случаев, [30] — в 68% случаев, [32] — 10–89,3%, [14] — 80% и в 100% случаев при церебральной форме [20, 32, 30]. Наиболее часто (в 68% случаев) отмечается угнетение ЦНС [20], которое проявляется в виде гипотонии и колеблется от 27% до 56,7% [30, 32], гипорефлексии 50,5% [32], в т.ч. слабый сосательный рефлекс 19% [30]. Микроцефалия наблюдается в 10–18,5% случаев [20, 23, 29, 32, 33], в исследовании [24] — в 28,2% случаев, по данным других авторов, в 42–56,5% случаев [7, 27, 28, 29, 30, 34]. Гидроцефалию диагностируют в 15,5–23% случаев [20, 24], в исследовании [20] гипертензионно-гидроцефальный синдром выявлен у 54,2% детей с ВЦМВИ с церебральной формой и у 57% — с генерализованной формой, в исследовании [32] отмечался гидроцефальный синдром у 78,6% исследуемых, а повышение внутричерепного давления у 53,9%. Судорожный синдром наблюдался у 7–13% детей [27, 28, 30], в исследовании [20] у 21% детей с ВЦМВИ с церебральной формой и у 26% — с генерализованной формой. Менинго- и энцефалит диагностируется в 7,85–25% случаев с ВЦМВИ с церебральной формой [14, 20, 32] и в 3–32% у детей с генерализованной формой [14, 20]. При проведении люмбальной пункции в ликворе обнаруживают лимфоцитарный цитоз, по данным [14], 16–20 кл в 1 мкл и белок от 0,38–0,52 г/л [36] и до >120 мг/дл, что соответствует 1,2 г/л у 46% исследуемых [30]. Также выявляют гипертонос 17,4% [28] и тремор 32,5% [32] и отек-набухание головного мозга 37,8% [20]. Изменения на НСГ выявляют в 37,7–87% случаев [23, 35] в виде внутримозговых кровоизлияний [15] в 7,3% случаев [32], вентрикуломегалии от 4,5% до 20% [15, 21–23], в исследовании [27] — 55%, а по данным [32] до 78,6%, по результатам исследования [23] выявлены расширение затылочных и височных ро-

гов боковых желудочков в 16,0% и 4,3% случаев соответственно, а также расширение субаракноидальных пространств 4,3%. Внутримозговые кальцинаты обнаруживают в диапазоне от 0,6 до 25,8% случаев [15, 32, 21–23], а в исследовании [27] до 59%, по наблюдениям [20] петрификаты встречаются у 79% новорожденных с церебральной формой ВЦМВИ. Гиперэхогенность перивентрикулярных зон встречается в 10,1–17,9% [23, 32], перивентрикулярная лейкомаляция развивается в 5–20% [21]. У новорожденных детей с церебральной формой ВЦМВИ перивентрикулярные кисты выявляют в 37,5% случаев [20], субэпендимальные кисты в 11,6% [23, 32]. Встречаются изменения сосудистых сплетений в виде гиперэхогенности (54,4%), расширения (15,1%), деформации (20,7%) и наличия кист в них (52,2%) [32]. Лентикостриарная васкулопатия по разным источникам выявляется в 8,7–25,8% случаев [23, 32]. Гиперэхогенность таламусов встречаются в 17,9% случаев [32]. Более редко выявляют гипоплазию мозжечка в 1,5% и мозолистого тела в 1,5% [23], интравентрикулярные спайки [5]. На МРТ головного мозга выявляют гиперденсивные участки белого вещества у 4,3% [23] и атрофические изменения у 5–21% детей с ВЦМВИ [20, 21].

Нарушение слуха наблюдается в диапазоне от 25% [14, 36] до 50–70% [5, 21] у детей с ВЦМВИ. Исследования [27] показали, что нейросенсорная тугоухость выявляется в 74–79% случаев, у 60–80% [7, 15].

Поражение органа зрения выявляют у 8–15% детей с ВЦМВИ [14, 36]: хориоретинит — 25% [27], при этом 10–15% у новорожденных с манифестной формой цитомегалии [21], увеит с помутнением хрусталика и стекловидного тела, задними синехиями и субатрофией радужки [18], атрофические изменения сетчатки [21] (27,8% [37]), атрофию диска зрительного нерва (ДЗН) [21] — 11–12% [27, 37], корковую слепоту [21].

Поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проявляется в виде энтероколита (16,5% [20]), дефицита веса (18% [20]), поражения поджелудочной железы (в исследовании [26] в 100% случаев), а также обнаруживают поликистоз поджелудочной железы [21].

Гепатобилиарная система поражается в 40–71% случаев [14, 26]. Наиболее часто встречается гепатоспленомегалия 50–67% [7, 15, 27, 29, 34], однако по данным [38] только в 10–15%, а в исследовании [24] всего в 7,7% случаев. При этом изолированно гепатомегалию выявляют в 57% [20], хотя данные [22, 23] отличаются — в 4,3%, а только спленомегалию выявляют в 1,5 [23]–14,0% [20] случаев.

Гепатит выявляют достаточно часто — у 17,4–26% детей с ВЦМВИ [20, 28, 29], а кальцификаты в печени редко — у 1,4–1,5% [22, 23], также в литературе упоминается асцит [15].

Желтуха часто бывает у новорожденных с ВЦМВИ — 60–67% [7, 15, 29, 30, 38], но есть данные, что она встречается реже — у 32–39% [20, 27, 28] детей и даже у 10–15% [38]. По результатам проведенного исследования [27] повышение общего билирубина выше 3 мг/дл (что соответствует ~77,6 мкмоль/л) отмечалось у

38% новорожденных с ВЦМВИ. Прямая гипербилирубинемия по данным [38] более 2 мг/дл (~51,7 мкмоль/л) выявлена у 81% и более 4 мг/дл (~103,4 мкмоль/л) — у 69%.

По данным литературы, повышение активности АЛТ, АСТ отмечается в 1,5–3 раза выше нормы [14, 20], в исследовании [27] зарегистрировано АЛТ > 100 ед/л у 17% исследуемых, а по данным [38] АЛТ более 80 ед/л наблюдалось в 83% случаев. Также отмечается повышение щелочной фосфатазы в 2–3 раза, повышение холецестерина, снижение белка и альбуминов [14].

Геморрагический синдром выявляют у 13,6% детей с генерализованной формой ВЦМВИ [20], который проявляется в виде петехиальной сыпи (по разным данным от 13% [20, 28] до 76% [15, 30, 38]), тромбоцитопенической пурпуры (76% [29] или их сочетания до 72% [27]). ДВС-синдром наблюдался у 33,1% в исследовании [20]. Тромбоцитопения (50–100 тыс. [14, 20]) выявляется у 10–15% новорожденных с ВЦМВИ [38], исследование [27] показало, что тромбоциты менее 75 тыс. выявлены у 70% исследуемых, в исследовании [38] < 100 тыс. — у 77%, а < 50 тыс. — у 53%.

Легкие вовлекаются в патологический процесс в 87% случаев [31] с развитием пневмонии, в т.ч. интерстициальной (14,3% [40], при генерализованной форме 49% [20]) фиброза и пневмосклероза [18]. Характерными изменениями на Rg-грамме для ВЦМВИ считаются уплотнение легочной ткани, эмфизема/вздутие и интерстициальный отек [14].

Поражение сердца отмечается в 44% случаев [31] в виде токсической кардиопатии — 20% [20, 24], кардита — 19,7% [20], перикардальный выпот выявляют у 7,2–7,7% детей с ВЦМВИ [22–24], кардиомегалию у 1,5–5,1% [23–24]. В литературе также имеются данные о миокардите, склерозе миокарда [18] и асимметрии желудочков сердца [24].

Мочеполовая система поражается у 68,9% [14]–87% [31] новорожденных с цитомегалией, по данным [42] — у 30%. Интерстициальный нефрит развивается у 10% [40]–3,4% [20], а гломерулонефрит — у 6,4% [14]. Нефротический и мочевого синдром диагностируют у 19,3% [14] детей с ВЦМВИ, вторичная инфекция мочевых путей, в т.ч. пиелонефрит, цистит — у 25,7% [14]. Повышенную эхогенность паренхимы почек выявляют в 4,3% случаев [22, 23]. Также описывают в литературе фиброз стромы [14] и нефросклероз [18], включая гломерулосклероз 8,7% [14].

Слюнные железы вовлекаются в патологический процесс по мнению [42] почти в 100% случаев, вызывая сиалоаденит и фиброз слюнных желез.

В литературе также описывают отек (5,1% [24]), остит и поражение молочных желез [21].

Характерными лабораторными изменениями для ЦМВ-инфекции считаются: лейкопения, нейтропения/нейтрофилия [40], анемия (4–15% — [27, 38]), лимфопения/лимфоцитоз, ускорение СОЭ [40], снижение CD19, CD3 (в 1,4 раза), CD4 (в 1,6 раза), CD8 (в 1,5 раза) лимфоцитов [40]. По мнению [40] триада симпто-

мов: лейкопения и лимфоцитоз, ускоренное СОЭ, снижение абсолютных показателей CD19, CD3, CD4, CD8 — расценена как неблагоприятный признак, указывающий на крайне тяжелое течение ЦМВИ. Результаты исследования позволяют использовать их как маркер тяжести и для определения исхода течения болезни.

Синдром интоксикации наблюдается у 40,4% детей с генерализованной формой ВЦМВИ [20].

Вирусный сепсис или сепсис-подобный синдром (sepsis-like syndrom) развивается в 13% случаев [28], полиорганная недостаточность — в 12,6% [20], токсико-дистрофическое состояния — в 7,1% [20].

Летальность при ВЦМВИ составляет 8–30% [21, 15], при генерализованной форме — 61,8% [20].

Бессимптомная форма врожденной ЦМВИ встречается намного чаще, примерно в 85–99% случаев [14]. При этом отсутствуют изменения по УЗИ плода, но возможно выявление утолщения плаценты. У новорожденного отсутствуют патологические изменения при рождении, отмечается небольшой рост и меньший гестационный возраст по сравнению с неинфицированными новорожденными, ребенок может не пройти аудиологический скрининг, что предполагает врожденную нейросенсорную потерю слуха [21], и выявляют её у 6–20% детей с ВЦМВИ [7, 15, 21]. Диагноз устанавливается на основании лабораторных исследований: выявление ЦМВ в моче, слюне и/или крови новорожденного культуральным методом или методом ПЦР при рождении [21].

Последствия.

Осложнения развиваются у 40–90% детей с манифестной ВЦМВИ [35, 43]. У недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г выше риск развития отдаленных последствий ВЦМВИ [35].

Наиболее частыми являются нарушения слуха. Снижение слуха обнаруживается примерно у 50–60% новорожденных с симптоматической ВЦМВИ [7, 44, 45] и ухудшится примерно у 6–15% детей с ВЦМВИ уже в младенческом возрасте [7, 35], по данным [44] до 25%, а в исследовании [34] до 66,7%. Новорожденные с бессимптомным ЦМВИ могут иметь врожденное или отсроченное снижение слуха [21]. Только у 20% детей с ВЦМВИ выявляют двустороннее снижение слуха в первые 6 месяцев жизни, но данный показатель увеличивается до 40–50% в течение первых 3 лет жизни [44]. У детей с двусторонним СНТ наблюдаются проблемы с развитием речи [44].

Отсроченная и прогрессирующая потеря слуха не выявляется при рутинном скрининге (ОАЭ) у новорожденных [44]. У детей с ВЦМВИ (в т.ч. бессимптомной) мониторинг слуха должен проводиться до подросткового возраста (каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет жизни, далее ежегодно до 10–19 лет) [46], так как около 40% нарушений формируются у детей с нормальным результатом ОАЭ [21, 32, 47].

Нарушения со стороны нервной системы. У 40–90% новорожденных, страдавших манифестной ЦМВИ, имеют место отдаленные неврологические последствия в виде задержки психомоторного, умственного развития (57% [45]): низкий IQ [7,20], интеллектуальная инва-

лидность 43% [27]; судорожного синдрома (21% [45]), в т.ч. эпилепсии (21,2% [27]), микроцефалии (18,4% [27]), детского церебрального паралича (26,5% [23]–50% [45]) [7,20], окклюзионной внутренней гидроцефалии (18,4%), смешанной гидроцефалии (26,5%) [27].

Среди пациентов с бессимптомной ВЦМВИ в 5–15% случаев [5,7] отмечали неврологические симптомы, которые включали умственную отсталость (94,4%) в виде низкого IQ, нарушения в поведении, плохой успеваемости в школе, и ДЦП (38,9%), несколько меньше встречались микроцефалия (29,6%) и эпилепсия (25,9%) [34].

В исследовании [34] на МРТ головного мозга кортикальная дисплазия выявлена у 50,0% пациентов с бессимптомной ВЦМВИ, и все пациенты (100%) имели изменения в белом веществе головного мозга (БВГМ). Внутрочерепные кальцинаты были обнаружены с помощью КТ у 48,5% ЦМВ-положительных пациентов [34]. ДЦП, дисплазия коры головного мозга и диффузные изменения БВГМ коррелировали с выраженной умственной отсталостью, поэтому проведение МРТ необходимо для прогнозирования интеллектуального развития.

Отдаленные поражения органа зрения у детей с ВЦМВИ встречаются в виде косоглазия (5% [37] — 25% [27]) [21], нистагма (5,6% [32] — 14% [27]), нарушения остроты зрения (22% [37]), экзофтальма [20]. В 14,3% случаев регистрировалась частичная атрофия зрительного нерва, в 8,2% — частичная слепота [20].

К другим «поздним» проявлениям ВЦМВИ относятся дефекты зубов (аномалии прикуса, желтый цвет эмали), хронические патологии печени (гепатиты и циррозы), поражения почек (кистозные дисплазии, нефротический синдром), пневмосклероз [7].

Заключение

Представленный литературный обзор современных публикаций (2000–2018 года), преимущественно зарубежных, включает в себя описание состояния проблемы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, которая является самой распространенной инфекцией из всех врожденных. Клинический полиморфизм врожденной ЦМВ создает значительные трудности для своевременной диагностики этого заболевания, характеризующегося мультиорганной симптоматикой поражения, что требует расширенной лабораторной верификации ЦМВ с целью раннего назначения специализированной медицинской помощи детям с данной патологией.

Литература/References:

1. Юлиш Е.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса. *Здоровье ребенка*. 2015; 4(64):11-18. Yulish Ye.I. Cytomegalovirus infection in children: treatment approaches in different course of infection. *Zdorov'e rebenka*. 2015; 4(64):11-18. (in Russ.)
2. Leung J., Cannon MJ., Grosse SD., Bialek SR. Laboratory testing and diagnostic coding for cytomegalovirus among privately insured infants in the United States: a retrospective study using administrative claims data. *BMC Pediatrics*. 2013; 13:90. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-90>

3. Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Петрова К.С. Патологические механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции при беременности. *Бюллетень*. 2017; 66: 98–107.
Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Petrova K.S. Pathophysiological mechanisms of damaging action of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Vyulleten'*. 2017; 66:98–107. (in Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5a24deeb62a6d3.05279802/
4. Черняховский О.Б. Полянчикова О.Л. Кузнецова В.А. Внутритробные инфекции у новорожденных с неврологическими нарушениями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 6:66–71.
Chernyakhovskiy O.B., Polyanchikova O.L. Troshina I.N., Kuznetsova V.A. Intrauterine infections in newborn infants with neurological disorders. *Ros Vestn Perinatol Pediat*. 2011; 6:66–68. (in Russ.)
5. Покровский В.И., Аитов К.А., Покровский В.В., Волжанин В.М., Беляева Н.М., Шестакова И.В., Анохин В.А., Сологуб Т.В., Кожевникова Г. М., Лебедев В.В., Ситников И.Г., Малышев Н.А., Горелов А.В., Учайкин В.Ф. Клинические рекомендации национального научного общества инфекционистов «Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией)», 2014.
Pokrovskij V.I., Aitov K.A., Pokrovskij V.V., Volzhanin V.M., Belyaeva N.M., SHestakova I.V., Anohin V.A., Sologub T.V., Kozhevnikova G. M., Lebedev V.V., Sitnikov I.G., Malyshev N.A., Gorelov A.V., Uchajkin V.F. Guidelines of national scientists infectiologist society «Cytomegalovirus infection in adults (excluding patients with HIV)», 2014; (In Russ.)
6. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы. *Доктор.Ру*. 2016; 6 (123): 62–67.
Kochkina S.S., E.P. Sitnikova. Specific Features of Cytomegalovirus Infection: Literature Review. *Doctor.Ru*. 2016; 6 (123): 62–67 (in Russ.)
7. Васильев В.В. Володин В.В. Горланов И.А. Горшков Д.А. Иванов Д.О. Кузьмин В.Н. Курцер М.А. Леина Л.М. Лобзин Ю.В. Милявская И.Р. Овсянников Д.Ю. Панкратьева Л.Л. Петренко Ю.В. Федосеева Т.А. Шабалов Н.П. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции. 2016.
Vasil'ev V.V. Volodin V.V. Gorlanov I.A. Gorshkov D.A. Ivanov D.O. Kuz'min V.N. Kurcer M.A. Leina L.M. Lobzin YU.V. Milyavskaya I.R. Ovsyannikov D.YU. Pankrat'eva L.L. Petrenko YU.V. Fedoseeva T.A. SHabalov N.P. Guedlines (project) of diagnostic, treatment and prevention of congenital cytomegalovirus infection. 2016; (in Russ.)
8. Dinleyici EC., Dogruel N., Dinleyici M., Us T. Adrenal insufficiency associated with cytomegalovirus infection in two infants. *Int J Infect Dis*. 2009;13(4):181–4.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.08.021>
9. Mocarski E.S. Jr., Shenk T., Pass R.F. Cytomegaloviruses. In: *Knipe D., Howley P. (eds.) Fields Virology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins*. 2007: 2702–2772.
10. Roizman B., Knipe D.M., Whitley R.J. *Herpes Simplex Viruses*. In: *Knipe D., Howley P. (eds.) Fields Virology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins*. 2007: 2502–2601.
11. Аминова А. И., Акатова А. А., Устинова О. Ю., Тиунова М. И. Профилактика госпитальной и повторной заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия. *Детские инфекции*. 2009;4:27–34.
Aminova A. I., Akatova A. A., Ustinova O. YU., Tiunova M. I. The prevention of hospital (nosocomial) infection and occasional morbidity with acute respiratory viral infection in sickly children residing in ecological ill-being. *Detskie Infekcii=Children's infections*. 2009; 4:27–34.(in Russ.)
12. Bedict Chris A., Arens R., Loewendorf A., Janssen Edith M. Modulation of T-cell mediated immunity by cytomegalovirus. *Control of innate and adaptive immuneresponses during infectious diseases*. 2011; 121–139.
13. Учайкин В. Ф., Нисевич Н. Н., Шамшева О. В. Инфекционные болезни вакцинопрофилактика у детей, 2007:687.
Uchajkin V. F., Nisevich N. N., Shamsheva O. V. Infectious diseases and vaccination in children, 2007:687 (in Russ.)
14. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. *Детские инфекции*. 2004; 1:49–55.
Orehov K.V., Golubeva M.V., Baryicheva L.Yu. Congenital cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2004; 1: 49–55. (In Russ.)
15. Иванова Р.А., Васильев В.В., Вихнина С.М., Бобшоко М.Ю., Г.М. Ушакова. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции. *ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ*. 2016; 8(2):26–31.
Ivanova R.A., Vasil'ev V.V., Vixnina S.M., Boboshko M.Yu., G.M. Ushakova. The problem of congenital cytomegalovirus infection. *ZHURNAL INFEKTOLOGII*. 2016; 8(2): 26–31 (In Russ.)
16. Рюмин А.М., Соболевская О.Л., Собчак Д.М. Цитомегаловирус как возбудитель внутриутробной инфекции. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2017; 33:89–94.
Ryumin A.M., Sobolevskaya O.L., Sobchak D.M. Prenatal cytomegalovirus infection in fetus pathology. *Dal'nevostochny`j Zhurnal Infekcionnoj Patologii*. 2017; 33:89–94. (In Russ.)
17. Асранкулова Д.Б., Ризопулу А.П., Курбанов Д.Д. Иммунный статус и провоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004; 4:84–86.
Asrankulova D.B., Rizopulu A.P., Kurbanov D.D. Immune status and pro-inflammatory cytokines in pregnant women with acute cytomegalovirus infection. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2004; 4:84–86 (in Russ.)
18. Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: необходимость смены устоявшихся представлений. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10(1); 46–53.
Shcherbak V.A., Popova N.G., Stepanova N.N. Cytomegalovirus infection in newborns: a need to challenge long-established ideas. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*. 2015;10(1);46–53 (in Russ.)
19. Soderberg-Naucler C. Indirect effects of cytomegalovirus. *European haematology*. 2008; 2(1):64–66.
<https://doi.org/10.17925/EOH.2008.02.1.64>
20. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А. Формирование пороков развития у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4(2): 237–241.
Barycheva L.Y., Golubeva M.V., Kabulova M.A. Formation malformations in children with congenital cytomegalovirus infection. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2014; 4(2): 237–241. (In Russ.)
21. Gail J. Harrison. Current Controversies in Diagnosis, Management, and Prevention of Congenital Cytomegalovirus: Updates for the Pediatric Practitioner. *PEDIATRIC ANNALS*. 2015; 44(5).
<https://doi.org/10.3928/00904481-20150512-11>
22. Picone O., Vauloup-Fellous C., Cordier AG., Guitton S., Senat MV., Fuchs F, et al. A series 308 of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn*. 2013; 33:751–8. <https://doi.org/10.1002/pd.4118>
23. Picone O., Teissier N., Cordier A.G. Vauloup-Fellous C., AdleBissette H., Martinovic J. et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*. 2014; 34: 1–7. <https://doi.org/10.1002/pd.4340>
24. Enders G., Bader U., Lindemann L., Schalasta G. and Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*. 2001; 21:362–377. <https://doi.org/10.1002/pd.59>
25. Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017; 15(11):977–986.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1398081>
26. Kawasaki H., Kosugi I., Meguro S., Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by

- congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int.* 2017; 67(2): 72–82. <https://doi.org/10.1111/pin.12502>
27. Lanzieri TM., Leung J., Caviness AC., Chung W., Flores M., Blum P., Bialek SR., Miller JA., Vinson SS., Turcich MR., Voigt RG., Demmler-Harrison G. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol.* 2017; 37(7): 875–880. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.41>
 28. Dakovic I., da Graca Andrada M., Folha T., Neubauer D., Hollody K., Honold M., Horber V., Duranovic V., Bosnjak VM., Rostasy K., Almeida S., Bosnjak-Nadj K., Lujic L. Clinical features of cerebral palsy in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18(5):618–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.007>
 29. Заплатников А.Л., Садова Н.В., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н., Домонова Э.А., Скачкова Т.С., Смирнова В.С. Этиотропная терапия врожденной цитомегаловирусной инфекции: современные достижения и повседневная практика. *Медицинский совет.* 2016; 7:136–139. [https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-136-139](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.007)
 30. Boppana SB., Pass RF., Britt WJ., et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11:93.
 31. Gabrielli L., Bonasoni MP., Lazzarotto T. et al. Histological findings in foetuses congenitally infected by cytomegalovirus. *J Clin Virol.* 2009; 46(4):16–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.09.026>
 32. Баранова И.П., Карнеева Ж.Н. Структура поражений нервной системы у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и их динамика на фоне противовирусной терапии. *The unity of science.* 2017; 2:111–113. Baranova I.P., Karneeva ZH.N. The structure of the damage to the nervous system in children with congenital cytomegalovirus infection and their dynamics on the background of antiviral therapy. *The unity of science.* 2017; 2:111–113. (in Russ.)
 33. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(6): 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.042>
 34. Uematsu M., Haginoya K., Kikuchi A., Hino-Fukuyo N., Ishii K., Shiihara T., Kato M., Kamei A., Kure S. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. *Brain Dev.* 2016; 38(9):819–26. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.03.006>
 35. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(1):10–18. Karпова A.L., Narogan M.V., Karпов N.YU. Congenital cytomegalovirus infection: Diagnosis, treatment, and prevention. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2017; 62(1):10–18. (in Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18>
 36. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей. *Вестн. соврем. клин. медицины.* 2013; 6(1):31–33. Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Current clinical features cytomegalovirus infection. *Vestn. sovrem. klin. mediciny.* 2013; 6(1):31–33 (in Russ.)
 37. Capretti MG., Marsico C., Guidelli Guidi S., Ciardella A., Simonazzi G., Galletti S., Gabrielli L., Lazzarotto T., Faldella G. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017; 97:59–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.11.001>
 38. Pass RF., Fowler KB., Boppana SB., Britt WJ., Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J. Clin. Virol.* 2006; 35(2):216–220. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.09.015>
 39. Бегайдарова Р.Х., Турлибекова С.С., Юхневич Е.А., Бейсенова Г.Р., Золотарева О.А., Истлеуова А.М. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: варианты клинического течения и иммунологические особенности. *Успехи современного естествознания.* 2015; 2: 9–13. Begajdarova R.H., Turlibekova S.S., YUhnovich E.A., Beisenova G.R., Zolotareva O.A., Istleuova A.M. Congenital cytomegalovirus infection: the clinical and immunological features. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2015; 2: 9–13. (in Russ.)
 40. Илунина Л.М., Савенко И.Л., Перегудова О.П. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у детей. *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2017; 20(3):56–59. Ilunina L.M., Savenko I.L., Peregudova O.P. Congenital cytomegalovirus infection in children. *Prikladnye Informatsionnye Aspekty Meditsiny.* 2017; 20(3):56–59 (in Russ.)
 41. Сейсебаева Р.Ж., Алмаганбетова А.Е., Касымбекова Ф.Н., Атайбекова Е.С., Абдрахманова Г.М. Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Vestnik KazNMU.* 2018; 1:42–43. Seisebaeva R.ZH., Almagambetova A.E., Kasymbekova F.N., Atajbekova E.S., Abdrahmanova G.M. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Vestnik KazNMU.* 2018; 1:42–43 (in Russ.)
 42. Yinon Y., Farine D., Yudin MH. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65(11):736–43. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31821102b4>
 43. Iwasaki S., Yamashita M., Maeda M., Misawa K., Mineta H. Audiological Outcome of Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection in a Prospective Study. *Audial Neurotol.* 2007; 12(1):31–6. <https://doi.org/10.1159/000096156>
 44. White AL., Hedlund GL., Bale JF Jr. Congenital Cytomegalovirus Infection and Brain Cleaving. *Pediatr Neurol.* 2014; 50(3): 218–23. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.005>
 45. Rawlinson WD., Boppana SB., Fowler KB., Kimberlin DW., Lazzarotto T., Alain S., Daly K., Doutré S., Gibson L., Giles ML., Greenlee J., Hamilton ST., Harrison GJ., Hui L., Jones CA., Palasantiran P., Schleiss MR., Shand AW., van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(6):177–188. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3)
 46. Swanson EC., Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(2):335–49. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.008>

Информация о соавторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (Lyudmila Mazankova), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Вольтер Ангелина Алексеевна (Angelina Volter), клинический ординатор кафедры факультетской педиатрии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; angelina-volter@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0333-583X>

Турнина Ирина Евгеньевна (Irina Turina), врач-неонатолог, педиатр, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ПМГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; turina11@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9030-6131>

Статья поступила 12.09.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS-синдром): мировая практика и клиническое наблюдение

¹Т. Л. Успенская, ¹Т. В. Виноградова, ²С. Л. Ипатова, ¹Е. П. Ситникова, ¹Д. С. Касаткин

¹ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России,

²ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница

Бета-гемолитический стрептококк группы А является одним из важных инфекционных агентов, приводящих как к непосредственному повреждению органов и тканей, так и к различным перекрестным реакциям с антигенами организма. Одной из таких нозологических форм, проявляющихся поражением подкорковых ганглиев, является синдром PANDAS. В данной статье приведены критерии, уточнены отличия данного расстройства от других форм поражения головного мозга, представлен клинический случай PANDAS синдрома у ребенка 7 лет.

Ключевые слова: PANDAS, ревматическая хорея, гиперкинезы, обсессивно-компульсивные нарушения

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with Streptococcal infection (PANDAS syndrome): real-world practice and clinical case

¹T. L. Uspenskaya, ¹T. V. Vinogradova, ²S. L. Ipatova, ¹E. P. Sitnikova, ¹D. S. Kasatkin

¹Yaroslavl State Medical University,

²Yaroslavl Regional Pediatric Clinical Hospital, Russia

Group A beta-hemolytic streptococcus is one of the most important infectious agents leading to both direct damage to organs, and to various cross-reactions with body antigens. One of these forms, manifested by the defeat of subcortical ganglia, is PANDAS syndrome. This paper describes the international criteria and clarifies the differences between this disorder and other forms of brain damage. Paper also describes the clinical case of PANDAS syndrome in a 7-year-old child.

Keywords: PANDAS, rheumatic chorea, hyperkinesia, obsessive-compulsive disorders

Для цитирования: Т. Л. Успенская, Т. В. Виноградова, С. Л. Ипатова, Е. П. Ситникова, Д. С. Касаткин. Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS-синдром): мировая практика и клиническое наблюдение. Детские инфекции. 2019; 18(3):53-56 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-53-56>

For citation: T. L. Uspenskaya, T. V. Vinogradova, S. L. Ipatova, E. P. Sitnikova, D. S. Kasatkin. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with Streptococcal infection (PANDAS syndrome): real-world practice and clinical case. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(3):53-56 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-53-56>

Контактная информация: Успенская Татьяна Львовна (T. Uspenskaya), к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, PhD, Department of Pediatrician №2, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; utatiana.l@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3523-5830>

Стрептококковая инфекция играет значимую роль в патогенезе различных поражений центральной нервной системы, наиболее известным из которых является хорея Сиденгама (малая хорея). В 1998 году впервые был описан синдром, получивший название PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A streptococcal infections) [1], для которого характерно изолированное поражение головного мозга, проявляющееся острым обсессивно-компульсивным или тикоидным расстройством у детей. В более поздних публикациях данный синдром включается в структуру острого психиатрического расстройства у детей PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome), что, вероятно, не совсем оправданно, так как в этом случае теряется причинно-следственная связь с инфицированием бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСГА) [2]. В классическом варианте диагностическими критериями синдрома PANDAS [3]

являются: 1) наличие обсессивно-компульсивного расстройства и/или иного тикоидного расстройства, 2) препубертатный дебют (от 3 лет до начала подросткового возраста), 3) острое начало и ремиттирующее появление симптомов, 4) наличие причинно-следственной связи с инфекционными заболеваниями спектра БГСГА и 5) неврологическая симптоматика в виде гиперкинезов или двигательной гиперактивности. Согласно DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), обсессии определяются как повторяющиеся мысли, побуждения или импульсы, не поддающиеся произвольному контролю со стороны ребенка. Тики — это наличие произвольных двигательных подергиваний: морганий, наморщивания носа, облизывания губ, подергиваний головы, покашливания, вокализаций, возникающих спонтанно у ребенка в возрасте 6—7 лет, при этом имеет место существенное усиление симптомов при волнении [4]. Причинно-следственная связь с БГСГА устанавлива-

ется при наличии в ближайшем анамнезе ангины или тонзиллита, положительного результата посева с небных миндалин и/или повышения антистрептококковых антител (например, антистрептолизина-О) [5]. Современные экспресс-тесты 3 поколения позволяют заподозрить характер воспалительного процесса в миндалинах со специфичностью и чувствительностью культуральных тестов, в связи с чем рекомендовано широкое их внедрение в педиатрическую практику [6, 7].

Наиболее вероятным механизмом возникновения синдрома является перекрестная аутоиммунная реакция с антигенами, расположенными на базальных ганглиях, преимущественно на стриарной части (хвостатое ядро, скорлупа), что приводит к нейропсихиатрическим расстройствам и хореоформным гиперкинезам [8]. Наиболее вероятной точкой воздействия антител являются дофаминовые рецепторы 2 типа [9]. Данный механизм подтверждается экспериментом на мышинной модели: введение антител к стрептококку наивным мышам приводит к появлению гиперкинезов и компульсий [10]. При анализе популяционного регистра детей в Дании (1 067 743 ребенка в возрасте до 18 лет) вероятность возникновения тиков и обсессий выше в группе с положительными данными теста на стрептококк (IRR 1.16, ДИ 1.14-1.20), чем в группе с отрицательным тестом [11].

Дифференциальная диагностика должна проводиться с другими заболеваниями, проявляющимися острой психиатрической симптоматикой, для чего необходимо проведение анализа расширенной ревматической панели (антитела к нативной ДНК, волчаночный антикоагулянт) для исключения системной красной волчанки и магнитно-резонансной томографии в стандартных режимах для исключения острого рассеянного энцефаломиелита (многоочаговое поражение мозга) [12]. При преобладании хореоформных гиперкинезов необходимо исключить гепатолентикулярную нейродегенерацию и нейроакантоцитоз [13]. Также необходимо отличать PANDAS от другого проявления ревматического заболевания мозга — малой хореи. Для хореи Сиденгама характерна классическая пентада: гиперкинезы, дискоординация движений, мышечная гипотония (вплоть до положительного симптома «дряблых плеч»), сосудистая дистония, эмоциональная лабильность (плаксивость, неустойчивость настроения). Гиперкинезы носят двусторонний характер, проявляются беспорядочными, нестереотипными, насильственными движениями различных групп мышц лица и конечностей, гримасничанием, невнятной речью, изменением почерка, походки [14]. Как

правило, малая хорея сочетается с другими клиническими критериями острой ревматической лихорадки (кардит, полиартрит, редко — кольцевидная эритема, ревматические узелки) [15]. Наиболее значимыми признаками, позволяющими различить два этих состояния, являются подострый дебют заболевания, лихорадка и кардит для малой хореи и острый дебют без системных проявлений — для PANDAS [16, 17]. Трудность в диагностике связана с учащением стертых, легких форм ревматической лихорадки на фоне роста числа детей с ослабленным иммунитетом и различной вирусно-бактериальной сенсibilизацией.

В связи с относительно небольшим количеством случаев заболевания проведение клинических исследований по выявлению эффективности препаратов и схем терапии затруднительно. Использование антибиотиков амоксициллина, азитромицина и амоксициллина клавуланата отмечается в 97% описаний клинических случаев в исследованной литературе, при этом наиболее эффективными были курсы в максимальной дозе до 30 дней [18], наибольшая эффективность (61%) была продемонстрирована для защищенного амоксициллина. Второй группой препаратов по частоте использования были нестероидные противовоспалительные препараты, при этом наиболее значимой эффективностью обладал ибупрофен (в 80% случаев пациенты отмечали значимый и существенный эффект), использование пероральных кортикостероидов было менее эффективным (73%), во всех случаях препараты использовались в течение 2 недель [18]. В случае иммунодефицитного состояния наиболее предпочтительным было использование иммуноглобулинов в дозе 0,8—1,1 г/кг в сутки на протяжении не менее 2 недель [18]. В противовес этому использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и антипсихотиков было эффективно менее, чем в половине случаев (44% и 51% соответственно) [18]. Применение вальпроевой кислоты и/или карбазепина было неэффективным [18]. Таким образом, наиболее успешная терапия PANDAS включала антибиотик и нестероидный противовоспалительный препарат длительностью не менее 14 дней, что может быть рекомендовано в качестве основной терапии.

В качестве иллюстрации предлагается клинический случай PANDAS, выявленный в условия ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница города Ярославля. Публикация клинического случая согласована с лечебным учреждением, получено информированное согласие родителей ребенка на использование информации в научных и образовательных целях.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 7 лет, поступил в неврологическое отделение Областной детской клинической больницы с жалобами на внезапно возникшие хаотичные неконтролируемые движения в конечностях, стереотипные пожимания плечами, нарушения речи (персеверации). Симптоматика возникла остро, в периоде реконвалесценции острой респираторной инфекции (фаринготонзиллит).

Из анамнеза заболевания известно, что накануне возникновения симптоматики отмечалась неловкость движений при одевании, общая слабость. В день возникновения развернутой клинической картины отмечался приступ немотивированной агрессии в отношении матери (до этого ребенок рос крайне нерешительным и застенчивым).

Из анамнеза жизни: ребенок от 2 беременности, 2 родов, протекавших физиологически. Период новорожденности и психомоторное развитие в первые 2 года жизни — без особенностей. Ходить начал в 1 год 1 месяц. Фразовая речь с 2 лет. Вакцинация по национальному календарю, без реакций и осложнений. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: частые острые респираторные инфекции, фарингит, тонзиллит, ветряная оспа. Посещает детский сад. Особенности поведения: очень застенчив, малообщителен. Наследственность не отягощена, в том числе по неврологическим и психическим заболеваниям.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, неконтактен. Питание пониженное, телосложение правильное. Кожные покровы бледные, чистые. При осмотре полости рта и глотки отмечается легкая гиперемия небных дужек, гипертрофия миндалин 1 степени, язык обложен белым налетом. Региональные лимфатические узлы мелкие, подвижные, безболезненные. Со стороны органов дыхания и сердца — без особенностей. Живот мягкий, безболезненный; печень по краю правой реберной дуги. Стул регулярный, оформленный; мочеиспускание — без особенностей. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Со стороны черепных нервов: легкая сглаженность правой носогубной складки. Двигательная сфера: объем активных движений в конечностях сохранен, парезов нет. Мышечный тонус диффузно снижен. Рефлексы: карпорадиальные $S = D$, низкие, бицепитальные $S = D$, низкие, трицепитальные $S = D$, низкие, коленные отсутствуют, ахилловы отсутствуют, брюшные $S = D$, живые, подошвенные $S = D$, живые. Патологических рефлексов с рук и ног не выявляется. Пальценосовую пробу выполняет с интенционным тремором с обеих сторон, пяточно-коленную выполняет с атаксией с обеих сторон.

В позе Ромберга пошатывание, больше во 2 фазу. Чувствительная сфера не нарушена. Тазовых нарушений нет. Нервно-психическое развитие с незначительной задержкой, нарушено звукопроизношение. Психика: производит впечатление «отстраненного», неконтактен. Во время осмотра отмечаются неконтролируемые хаотичные движения с хореическим компонентом в конечностях и туловище, периодически стереотипные произвольные подергивания плечами, походка вычурная с гиперкинетическими элементами.

По результатам дополнительных лабораторно-инструментальных исследований отмечено: незначительный лейкоцитоз, без изменений лейкоцитарной формулы (лейкоциты — $10,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 32,8%, моноциты 5,1%, эозинофилы 2%, нейтрофилы 60,1%); отсутствие активности воспалительного процесса (СОЭ 6 мм/час, СРБ 0,47 мг/л); повышение АСЛ-О — 193,6 МЕ/мл (норма-менее 150 МЕ/мл); нормальные показатели функции печени (АЛТ — 14,40 Ед/л, АСТ — 31,50 Ед/л); нормальный уровень церулоплазмينا — 0,22 г/л (норма 0,15—0,30); нормальные показатели функции щитовидной железы (ТТГ — 4,69 мМЕ/л, Т4 свободный — 0,83 нг/дл, Т3 общий — 1,69 нг/мл). По данным магнитно-резонансной томографии патологических изменений головного мозга не выявлено. По данным ЭХО-кардиоскопии полости сердца не расширены, фракция выброса в пределах нормы (73%), отмечена дополнительная хорда в выходном отделе левого желудочка; электрокардиография — без особенностей.

На основании характерных клинико-anamnestических данных в соответствии с вышеописанными критериями синдрома, был выставлен клинический диагноз: Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS синдром). Проведено лечение: ампициллин 1000 мг + сульбактам 500 мг 3 раза в день в/в 7 дней, парацетамол 250 мг 3 раза в день 7 дней, карбамазепин 100 мг 2 раза в день 14 дней. На фоне проводимой терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения гиперкинетического синдрома, нормализации походки, мышечного тонуса и рефлексов. Отмечалось снижение АСЛ-О до 170,1 МЕ/мл (норма — менее 150 МЕ/мл).

Заключение

Приведенный клинический случай свидетельствует о необходимости повышенной настороженности в отношении отдаленных последствий стрептококковой инфекции, в том числе синдрома PANDAS и малой хореи. В случае наличия в анамнезе стрептококковой инфекции следует обращать

внимание на внезапное изменение поведения ребенка, а также появление стереотипных действий и движений (обсессии, тики, гиперкинезы), что может свидетельствовать о специфическом поражении нервной системы.

Литература/References:

- Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M., Mittleman B., Allen A.J., Perlmutter S., Lougee L., Dow S., Zamkoff J., Dubbert B.K. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998 Feb; 155(2):264–271.
- Singer H.S., Gilbert D.L., Wolf D.S., Mink J.W., Kurlan R. Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr*. 2012 May; 160(5):725–731. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.11.040
- Esposito S., Bianchini S., Baggi E., Fattizzo M., Rigante D. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Dec; 33(12):2105–2109. doi: 10.1007/s10096-014-2185-9
- Gabbay V., Coffey B.J., Babb J.S., Meyer L., Wachtel C., Anam S., Rabinovitz B. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics*. 2008; 122(2):273–278. doi:10.1542/peds.2007-1307
- Murphy M.L., Pichichero M.E. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Apr; 156(4):356–361.
- Morandi P.A., Deom A., Mauris A. External quality control of direct antigen tests to detect group A streptococcal antigen. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2003;22:670–674.
- Steed L.L., Korgenski K., Daly J.A. Rapid detection of *Streptococcus pyogenes* in pediatric patient specimens by DNA probes. *J. Clin. Microbiol*. 1993;31:2996–3000.
- Garvey M.A., Giedd J., Swedo S.E. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol*. 1998 Sep; 13(9):413–423. Doi: 10.1177/088307389801300901
- Cox C.J., Sharma M., Leckman J.F., Zuccolo J., Zuccolo A., Kovoov A. Brain human monoclonal autoantibody from Sydenham chorea targets dopaminergic neurons in transgenic mice and signals dopamine D2 receptor: Implications in human disease. *The Journal of Immunology*. 2013; 191(11):5524–5541.
- Hoffman K.L., Hornig M., Yaddanapudi K., Jabado O., Lipkin W.I. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci*. 2004 Feb 18; 24(7):1780–1791.
- Orlovskaya S., Vestergaard C.H., Bech V.H., Nordentoft M., Vestergaard M., Benros M.E. Association of streptococcal throat infection with mental disorders: Testing key aspects of the PANDAS hypothesis in a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(7):740–746.
- Спирин Н.Н., Степанов И.О., Касаткин Д.С., Шипова Е.Г. Диагностика, дифференциальная диагностика и принципы терапии острого рассеянного энцефаломиелита. *Неврология и ревматология*. (Consilium Medicum. Прил.) 2008; 02:23–28. Spirin N.N., Stepanov I.O., Kasatkin D.S., Shipova E.G. Diagnosis, differential diagnosis and treatment principles of acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2008; 02: 23–28. (In Russ.)
- Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А. Дифференциальная диагностика хореи. *Нервные болезни*. 2015; 1: 6–15. Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A. Differential diagnosis of chorea. *Nervnye Bolezni*. 2015; 1: 6–15. (In Russ.)
- Харитонов В.И., Винник Ю.М., Селюков Г.И. Диагностика и лечение синдрома PANDAS. Описание случая. *Русский журнал детской неврологии*. 2014; 3:48–50. Kharitonov V.I., Vinnik Yu.M., Selyukov G.I. Diagnosis and treatment of PANDAS syndrome. Description of the case. *Russkij Zhurnal Detskoy Nevrologii*. 2014; 3:48–50. (In Russ.)
- Белов Б.С., Насонова В.Л., Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 5:51–58. Belov B.S., Nasonova V.L., Kuzmina N.N. Acute rheumatic fever: modern etiopathogenetic aspects. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya*. 2008; 5:51–58. (In Russ.)
- Cardoso F., Vargas A.P., Oliveira L.D., Guerra A.A., Amaral S.V. Persistent Sydenham's chorea. *Movement Disorders*. 1999; 14(5):805–807.
- Snider L.A., Sachdev V., MacKaronis J.E., St Peter M., Swedo S.E. Echocardiographic findings in the PANDAS subgroup. *Pediatrics*. 2004; 114(6):e748–e751.
- Calaprice D., Tona J., Murphy T.K. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018; 28(2):92–103. doi:10.1089/cap.2017.0101

Информация о соавторах:

Виноградова Татьяна Валерьевна (Т. Vinogradova), ассистент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; Department of Pediatrician №2, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; vinogradovatv@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3295-0516>.

Ипатова Светлана Леонтьевна (S. Ipatova), заведующая отделением, ГБУЗ ЯО Областная детская клиническая больница, Ярославль, Россия; Head of Department of Neurology, Yaroslavl Regional Pediatrician Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia; ipatovas_l_odkb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2890-1455>.

Ситникова Елена Павловна (E. Sitnikova), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, Head of Department of Pediatrician №2, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; sep.med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9025-974X>.

Касаткин Дмитрий Сергеевич (D. Kasatkin), д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, Professor, Department of Neurology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; mirsil@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>.

Статья поступила 08.07.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

Инфицирование микобактериями туберкулеза и развитие стеноза гортани у детей — есть ли взаимосвязь?

А. Л. Салова, О. Г. Челнокова, Л. И. Мозжухина, Т. А. Когут

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

Цель — изучение взаимосвязи инфицирования микобактериями туберкулеза и развития стеноза гортани у детей.

Обследовано 250 детей со стенозом гортани в возрасте от 6 месяцев до 8 лет жизни.

Установлено, что инфицирование микобактериями туберкулеза у детей со стенозом гортани развивалось в возрасте младше 4 лет. Первый эпизод стеноза совпадал в 90% случаев с ранним периодом первичного инфицирования микобактериями туберкулеза. Высокий удельный вес тесных контактов со взрослыми больными туберкулезом достигал 35% при рецидивирующем течении стеноза гортани. Заболеваемость туберкулезом среди детей с повторными эпизодами стеноза составила 30%. Противотуберкулезная терапия по поводу латентной туберкулезной инфекции или локальных форм туберкулеза приводила к прекращению повторных эпизодов стеноза гортани в 85% случаев. Инфицирование микобактериями туберкулеза и активная туберкулезная инфекция рассматривается как один из факторов, способствующих рецидивирующему течению стеноза гортани у детей.

Ключевые слова: стеноз гортани, рецидивирующее течение, микобактерия туберкулеза, фактор риска

Mycobacterium tuberculosis Infection and the development of laryngeal stenosis in children — is there a relationship?

A. L. Salova, O. G. Chelnokova, L. I. Mozhukhina, T. A. Kogut

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

The aim is to study the relationship of *Mycobacterium tuberculosis* infection and the development of laryngeal stenosis (croup) in children.

250 children with croup aged from 6 months to 8 years were examined.

It was found that infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children with laryngeal stenosis (croup) developed at the age of under 4 years. The first episode of croup coincided in 90% of cases with the early period of primary infection with *Mycobacterium tuberculosis*. A high proportion of close contact with adult tuberculosis patients reached 35% in patients with recurrent laryngeal stenosis (croup). The incidence of tuberculosis among children with repeated episodes of croup was 30%. Anti-TB therapy for latent tuberculosis infection or local forms of tuberculosis led to the cessation of repeated episodes of croup in 85% of cases. Infection with *Mycobacterium tuberculosis* and active tuberculosis infection is considered as one of the factors contributing to the recurrent course of laryngeal stenosis in children.

Keywords: laryngeal stenosis, croup, recurrent course, *Mycobacterium tuberculosis*, risk factor

Для цитирования: А. Л. Салова, О. Г. Челнокова, Л. И. Мозжухина, Т. А. Когут. Инфицирование микобактериями туберкулеза и развитие стеноза гортани у детей — есть ли взаимосвязь? *Детские инфекции*. 2019; 18(3):57-60 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-57-60>

For citation: A. L. Salova, O. G. Chelnokova, L. I. Mozhukhina, T. A. Kogut. *Mycobacterium tuberculosis* infection and the development of laryngeal stenosis in children — is there a relationship? *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(3):57-60 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-57-60>

Контактная информация: Салова Александра Леонидовна (Aleksandra Salova), ассистент кафедры фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия; assistant of the Department of Phthisiology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; domalexandra@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7315-3831>

Стеноз гортани — одна из наиболее частых причин обращения за неотложной помощью среди детского населения. С каждым годом увеличивается удельный вес рецидивирующих форм, и нет тенденции к снижению числа случаев стенозов гортани у детей [1, 2]. Стеноз гортани характеризуется триадой симптомов: осиплостью голоса, инспираторной одышкой и лающим кашлем [3]. В основе патогенеза данного синдрома лежит гиперсекреция слизистых желез, рефлекторный спазм и воспалительный отек с клеточной инфильтрацией голосовых связок, слизистой подскладочного пространства, трахеи. Распространенность стеноза гортани, по данным некоторых авторов, составляет 0,4 на 1 000 детей в год [4], однако точных данных по распространенности данного синдрома в мировом масштабе нет. Как известно, множество факторов оказывают определенное влияние на развитие стеноза гортани и возникновение рецидивов: анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей младшего возраста, отягощенные по атопии наследственность и преморбидный фон, нарушение иммунного гомеостаза, рефлекторный спазм, имеющий неврогенную природу, гастроэзофагеальный рефлюкс, нейровегетативная дисфункция [5, 3]. Тем не менее, ученые продолжают искать

причинно-значимые факторы, оказывающие влияние на развитие и течение стеноза гортани у детей. Изучая зарубежную и отечественную литературу, мы не обнаружили данных о влиянии микобактерий туберкулеза, как одного из возможных факторов, играющего определенную роль в развитии стеноза гортани. Учитывая, что при данном синдроме и первичной туберкулезной инфекции имеется дисбаланс в нейровегетативной системе, мы решили рассмотреть стеноз гортани как параспецифическую реакцию. Параспецифические реакции многообразны в своих проявлениях, и помимо классических симптомов (узловатая эритема, гепатоспленомегалия, рецидивирующий кератоконъюнктивит) могут характеризоваться обструктивным синдромом и частыми рекуррентными респираторными заболеваниями. Морфологическую основу параспецифических реакций можно представить токсико-аллергическим тромбоваскулитом с участием вегетативной нервной системы, а также периваскулярными узелковыми или диффузными инфильтратами из мононуклеарных макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток, с наибольшей выраженностью этих изменений в лимфатических узлах. При своевременной диагностике туберкулеза и адекватном лечении параспецифические изменения довольно быстро под-

Таблица 1. Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза в группах детей со стенозом гортани в сравнении с контрольной
Table 1. Primary infection with *Mycobacterium tuberculosis* in groups with laryngeal stenosis in comparison with control

Группы детей/Groups of childrens	I группа с одним эпизодом стеноза, n = 80 I group with one episode of group		II группа с повторными эпизодами стеноза, n = 80 II group with repeated episodes of group		III группа с ОРВИ без стеноза, n = 90 III group with cold without group	
	n	%	n	%	n	%
Инфицирование микобактериями туберкулеза до 4 лет Infection with <i>Mycobacterium tuberculosis</i> under 4 years	72	90	77	96	10	11
Инфицирование после 5 лет Infection after 5 years	8	10	3	4	80	89

вергаются обратному развитию без каких-либо остаточных симптомов [6]. Параспецифические реакции — это не только гистиолимфоцитарная инфильтрация разных органов и систем и вегетативная дисфункция, но и индивидуальная реакция организма на инфекционный агент.

Цель исследования: оценить взаимосвязь инфицирования микобактериями туберкулеза и развитием стеноза гортани у детей.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 250 детей за период с 2016 по 2018 гг., обратившихся за медицинской помощью с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и стеноз гортани. Возраст детей варьировал от 6 месяцев до 8 лет жизни. По гендерному признаку наблюдались различия, преобладали мальчики — 162 ребенка (65%), на долю девочек пришлось 88 детей (35%). Средний возраст обследованных детей составил $2,4 \pm 1,2$ лет. Изучена первичная медицинская документация (амбулаторные карты детской поликлиники города Ярославля и карты вызовов станции скорой медицинской помощи), а также результаты обследования у фтизиатров.

Для проведения статистического и клиничко-анамнестического анализа пациенты были разделены на 3 группы: I группа — 80 человек — дети с одним эпизодом стеноза гортани, II группа — 80 человек — дети с повторными эпизодами стеноза, III группа — 90 детей с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) без проявлений стеноза гортани (контрольная группа). В ходе обследования была изучена динамика реакции на пробу Манту с 2ТЕ и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), контакты с больными туберкулезом, эффективность вакцинации БЦЖ-М, диагностированные формы туберкулеза у больных со стенозом гортани, результаты лечения.

Статистическая обработка данных исследования осуществлена при помощи программы NanoStat 1,6. Для малых выборок использован точный критерий Фи-

шера. Критическим уровнем статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Было привито вакциной БЦЖ-М 89,5% детей, в том числе в I и II группах с синдромом стеноза гортани 85% и 81% детей соответственно, в III контрольной группе были вакцинированы 97% детей. Из них рубчики имели в I группе — 76%, во II группе — 32%, в III группе — 90% детей. Вакцинация БЦЖ-М оценена как эффективная при размере рубчика от 4 до 9 мм у 65% детей. У 4% и 12% детей из I и II групп со стенозом гортани рубчик отсутствовал, в то время как в контрольной группе неэффективная вакцинация в виде отсутствия рубчика наблюдалась лишь у 2% детей. Эффективность вакцинации БЦЖ-М у детей со стенозом гортани была ниже в I группе в 1,2 раза, и в 3 раза во II группе, по сравнению с контрольной ($p = 0,000$). Дети с одним эпизодом стеноза были вакцинированы в 2,5 раза эффективнее, по сравнению с пациентами, у которых стеноз принимал рецидивирующее течение. При изучении общих закономерностей мы обнаружили, что дети с синдромом стеноза гортани в 4 раза чаще имели низкую эффективность вакцинации или отсутствию таковой, по сравнению с контрольной группой.

Инфицирование микобактериями туберкулеза выявлялось по данным динамики туберкулиновой чувствительности по реакции на пробу Манту с 2ТЕ, которая проводилась в медицинских учреждениях общей лечебной сети. Размер и характер папулы оценивался в соответствии с нормативными документами (Приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей [7]).

Установлено, что у 93% детей инфицирование микобактериями туберкулеза происходило преимущественно в возрасте до 4 лет ($p < 0,01$; $p = 0,000$), что в 8 раз чаще по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 2. Виды контактов с больными туберкулезом у детей со стенозом гортани и ОРВИ
Table 2. Types of tuberculosis patients contacts in children with laryngeal stenosis and ARVI

Вид контакта/Types of contacts	Территориальный БК + territorial +		Семейный БК- family -		Производственный БК- production -		Семейный БК+ family +		Производственный БК+ production +		Родственный БК+ related +	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I группа с одним эпизодом стеноза I group with one episode of croup	8	73	1	7	2	20	0	0	0	0	0	0
II группа с повторными эпизодами стеноза Group II with repeated episodes of croup	3	11	0	0	0	0	20	72	4	14	1	3
III группа с ОРВИ без стеноза III group with cold without croup	6	100	0	0	0	0	0	0	0	0		0

При изучении регулярности постановки пробы Манту с 2 ТЕ было отмечено, что в I и II группах со стенозом гортани она составила 27% и 22% соответственно после установления диагноза первичного инфицирования, что можно объяснить медицинскими отводами по поводу рекуррентных респираторных заболеваний. В контрольной группе ежегодные постановки пробы Манту с 2ТЕ были задокументированы у 85% детей. Изучая ретроспективно варианты изменения туберкулиновых проб при первичном инфицировании было установлено, что в группе с одним эпизодом стеноза преобладали варианты в виде увеличения реакции на пробу Манту с 2ТЕ на 6 мм и более на фоне поствакцинальной аллергии (37%) и классический «вираж» — смена отрицательной реакции на пробу Манту с 2ТЕ на положительную (37%). Во II группе преобладали варианты классического «виража» (38%) и инфицирование по стабилизации туберкулиновых проб на фоне поствакцинальной аллергии на уровне средней чувствительности к туберкулину (36%). В III контрольной группе детей с ОРВИ первичное инфицирование регистрировалось по стабилизации туберкулиновых проб на фоне поствакцинальной аллергии на уровне средней чувствительности к туберкулину в 66% случаев.

При оценке размеров реакции на пробу Манту с 2ТЕ в год возникновения первого эпизода обструкции выявлено, что папула была средней интенсивности (10–11 мм) у 52% детей I группы и слабopоложительная у 48% детей II группы (5–9 мм). Гиперергические реакции наблюдались в группе детей с рецидивирующим стенозом (рис. 1).

При изучении медицинской документации было выявлено, что в амбулаторных картах 205 (82%) детей имеются данные о проведенной пробе с АТР. Положительный результат был установлен у 24 детей (11,7%). Примечательно то, что все дети с положительным результатом пробы с АТР были из II группы с повторными эпизодами стеноза. Впоследствии у этих детей были выявлены локальные формы туберкулеза. Степень чувствительности пробы с АТР полностью соответствовала чувствительности реакции на пробу Манту с 2ТЕ.

Возраст развития первого эпизода стеноза гортани у детей в группах сравнения в 90% случаев совпадал с первичным инфицированием микобактериями туберкулеза ($p = 0,000$).

Контакты с больными туберкулезом были выявлены у 60 детей (24%): 14% детей I группы и 35% детей II группы со стенозом, что в 2 и 5 раз чаще по сравнению с контрольной III группой пациентов с ОРВИ, где контакты установлены у 7% детей. При изучении видов контактов с больными туберкулезом установлены яркие различия в исследуемых группах (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что тесные длительные контакты с больными туберкулезом имеют выраженное влияние на развитие рецидивирующего течения стеноза гортани. У детей со стенозом, находящихся в тесном семейном контакте с взрослыми больными туберкулезом, выделяющими микобактерии, чаще возникали повторные эпизоды стеноза в 72%, в сравнении с детьми, имеющими

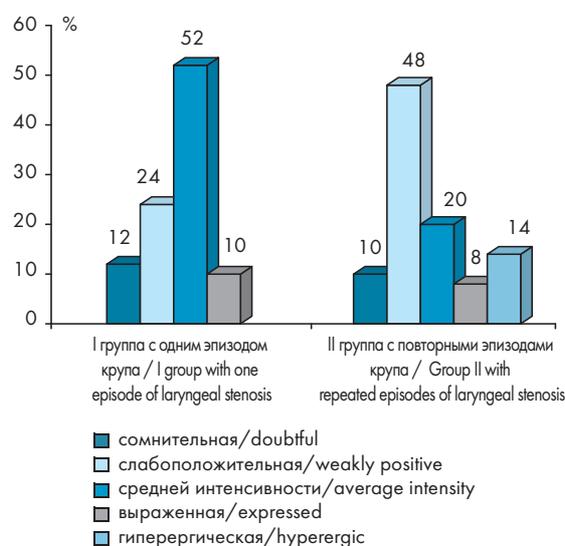


Рисунок 1. Размер папулы при пробе Манту с 2ТЕ на момент первого эпизода стеноза гортани
Figure 1. The size of the papules with the Mantoux test with 2 TE at the time of the first episode of laryngeal stenosis

ми другие виды контактов с больными туберкулезом. Наблюдение по контактам у фтизиатра осуществлялось в 84% случаев, при этом уклонялись от обследования и лечения 12% семей, отказывались от лечения после обследования — 5,5%.

Локальные формы туберкулеза в виде малых форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов были выявлены у 24 детей (30%) из II группы наблюдения с рецидивирующим течением стеноза в виде одностороннего поражения одной (70,3%), реже двух групп (29,6%) бронхопальмональных, паратрахеальных, бифуркационных лимфатических узлов, диаметром до 0,5 см.

Противотуберкулезную химиотерапию получили 24 ребенка с рецидивирующим стенозом (15%) по поводу малых форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Получали противотуберкулезные препараты как химиопрофилактику по контакту 7 (8,7%) детей в группе с одним эпизодом стеноза и 11 (13,75%) детей с рецидивирующим стенозом гортани. Через 2 месяца от начала приема противотуберкулезных препаратов эпизоды стеноза гортани больше не отмечались у 85% детей I и II групп ($p = 0,08$; $p = 0,443$). У 5% детей из тех же групп без противотуберкулезного лечения (при имеющихся показаниях по контакту и туберкулиновым пробам) эпизоды стеноза повторялись еще в течение 3—5 лет, при этом у 2% детей из них впоследствии развивались локальные формы туберкулеза. При оценке реакции на пробу Манту после проведенного лечения и химиопрофилактики происходило резкое снижение чувствительности к туберкулину у 85% детей одновременно с прекращением эпизодов стеноза. В то же время, у детей, не получавших противотуберкулезную химиопрофилактику и терапию, когда это было необходимо, снижение чувствительности к туберкулину отмечалось медленно.

Заключение

Анализ полученных материалов выявил взаимосвязь наличия туберкулезной инфекции и стеноза гортани у детей. Установлено 90% совпадения первых эпизодов стенозов гортани и «виража» туберкулиновой чувствительности или других видов первичного инфицирования микобактериями туберкулеза. У детей групп со стенозом гортани, по сравнению с детьми с ОРВИ, была достоверно ниже эффективность вакцинации БЦЖ-М ($p = 0,000$), инфицирование микобактериями на этом фоне происходило в 93% случаев в возрасте до 4 лет жизни. Положительная реакция на пробу с АТР, как и локальные формы туберкулеза, были выявлены у 30% детей с повторными эпизодами стеноза гортани. Установлен высокий удельный вес тесных контактов с взрослыми больными туберкулезом, который достиг 35% при наиболее тяжелом рецидивирующем течении стеноза гортани. При проведении химиопрофилактики или лечения туберкулеза эпизоды стеноза гортани прекращались у 85% детей в течение 2 месяцев от начала лечения. Пациенты из контрольной 3 группы с ОРВИ, проте-

кающими без стенозов гортани, также были инфицированы микобактериями туберкулеза, но инфицирование у них протекало в более благоприятных условиях: на фоне поствакцинальной аллергии, более низких цифрах чувствительности к туберкулину, по стабилизации проб.

На основании проведенного исследования установлено, что раннее инфицирование микобактериями туберкулеза детей в возрасте до 4 лет определяет высокий риск развития стеноза гортани. Дети со стенозом, в свою очередь, особенно при рецидивирующем течении, составляют группу высокого риска по развитию локальных форм туберкулеза и требуют углубленного обследования у фтизиатра.

Литература/References:

- Johnson D.W. Croup. *BMJ Clin. Evid.* 2014; 2014: 321.
- Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К. Синдром крупа у детей: предрассудки и доказательная медицина. *Фарматека.* 2018; 1(354):17—18.
Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatchenko V.K. Croup syndrome in children: prejudices and evidence-based medicine. *Pharmateca.* 2018; 1 (354):17—18. (In Russ.)
- Когут Т.А., Мозжухина Л.И., Ганичева Н.П., Емеличева Л.Г. Современные рекомендации по лечению стенозирующего ларинготрахеита у детей. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2014; 5(2): 718—719.
Kogut T.A., Mozhukhina L.I., Ganicheva N.P. Emelicheva L.G. Current recommendations for the treatment of stenosing laryngotracheitis in children. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk.* 2014; 5(2): 718—719. (In Russ.)
- Abedi G.R., Prill M.M., Langley G.E., Wiksw M.E., Weinberg G.A., Curns A.T., Schneider E. Estimates of Parainfluenza Virus-Associated Hospitalizations and Cost Among Children Aged Less Than 5 Years in the United States, 1998—2010. *J. Pediatric Infect. Dis Soc.* 2016; 5(1): 7—13.
- Worrall G. Croup. *Can. Fam. Physician.* 2008; 54(4): 573—574.
- Аксенова В.А., Севостьянова Т.А. Туберкулез у детей и подростков в России. *Лечащий врач.* 2013; 1: 35—39.
Aksenova V.A., Sevostyanova T.A. Tuberculosis in children and adolescents in Russia. *Lechashchiy Vrach.* 2013; 1: 35—39. (In Russ.)
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015: 36.
Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in children. М.: ROOI «Zdorov'ye Cheloveka», 2015: 36. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Челнокова Ольга Германовна (Olga Chelnokova), д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия; chelnokova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8774-5990>

Мозжухина Лидия Ивановна (Lidia Mozhukhina), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия; mli1612@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2153-8662>

Когут Татьяна Александровна (Tatiana Kogut), к.м.н., доцент кафедры педиатрии Ярославского медицинского университета, Ярославль, Россия; tkogut@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6214-6994>

Статья поступила 25.06.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported

К вопросу дифференциальной диагностики листериоза

^{1,2} О. В. Кладова, ² А. Е. Анджель, ² Ю. В. Компаниец, ² Н. Л. Гришкевич

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

² Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва

На клиническом примере показана ошибочная диагностика листериоза у ребенка 15 лет, госпитализированного в инфекционное отделение МДГКБ. Ребенок поступил с выраженными симптомами интоксикации, фебрильной лихорадкой, затрудненным носовым дыханием, гиперемией слизистых ротоглотки, тонзиллитом, шейным лимфаденитом, пастозностью тканей лица с отечностью века и конъюнктивитом левого глаза, гепатоспленомегалией. При лабораторном обследовании в крови выявлен выраженный лейкоцитоз до 24 тыс., лимфоцитоз, атипичные мононуклеары до 9%, обнаружены IgM и IgG к капсидному белку ЭВВ, IgM к ЦМВ, IgM и IgG к листериям. Но при повторном двукратном исследовании IgM и IgG к листериям обнаружены не были. Первоначальный положительный результат возможно был связан с наличием перекрестно реагирующих антител при ЭВВ-моноклеозе. Был выставлен окончательный диагноз: Инфекционный мононуклеоз смешанной (ЭВВ, ЦМВ) этиологии. Хронический полипозный риносинусит, обострение. Реактивный отек век на фоне воспаления придаточных пазух носа. Учитывая разнообразие клинических форм листериоза и их сходство с проявлениями других инфекций, для полноценной диагностики листериозной инфекции целесообразно оценивать эпидемиологические, анамнестические данные, а также использовать расширенный спектр лабораторного подтверждения диагноза.

Ключевые слова: листериоз, заболеваемость, летальные исходы, клинический диагноз, расширенный спектр диагностики

To the issue of differential diagnosis of listeriosis

^{1,2} O. V. Kladova, ² A. E. Andzhel, ² Yu. V. Kompaniets, ² N. L. Grishkevich

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

A clinical example shows the erroneous diagnosis of listeriosis in a 15-year-old child hospitalized in the infectious department. The child was admitted with severe symptoms of intoxication, febrile fever, difficulty in nasal breathing, hyperemia of the mucous membranes of the oropharynx, tonsillitis, cervical lymphadenitis, facial tissue pasteness with swelling of the eyelid and conjunctivitis of the left eye, hepatosplenomegaly. A laboratory examination revealed pronounced leukocytosis up to 24 thousand, lymphocytosis, atypical mononuclear cells up to 9%, IgM and IgG to EBV capsid protein, IgM to CMV, IgM and IgG to listeria. But with a repeated double study of IgM and IgG to Listeria were not detected. The initial positive result was possibly due to the presence of cross-reacting antibodies in EBV mononucleosis. The final diagnosis was made: Infectious mononucleosis of mixed (EBV, CMV) etiology. Chronic polypous rhinosinusitis, exacerbation. Reactive edema of the eyelids against the background of inflammation of the sinuses.

Given the variety of clinical forms of listeriosis and their similarity with the manifestations of other infections, for the full diagnosis of listeriosis infection, it is advisable to evaluate the epidemiological and medical history data, as well as use an extended spectrum of laboratory confirmation of the diagnosis.

Keywords: Listeria, incidence, deaths, clinical diagnosis, expanded range of diagnostics

Для цитирования: О. В. Кладова, А. Е. Анджель, Ю. В. Компаниец, Н. Л. Гришкевич. К вопросу дифференциальной диагностики листериоза. Детские инфекции. 2019; 18(3):61-66 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-61-66>

For citation: O. V. Kladova, A. E. Andzhel, Yu. V. Kompaniets, N. L. Grishkevich. To the issue of differential diagnosis of listeriosis. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):61-66 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-61-66>

Контактная информация: Кладова Ольга Викторовна (Olga Kladova), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ МЗ РФ, врач-инфекционист КДЦ МДГКБ; Москва, Россия; M.D., Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, infectious diseases doctor cdc's mdgkb; Moscow, Russia; olgaklad@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0277-3683>

Нетрансмиссивные инфекционные заболевания циркулируют в природе и распространяются через факторы среды между хозяевами без участия переносчиков.

На территории России среди наиболее распространенных нетрансмиссивных природно-очаговых заболеваний следует отметить геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, лептоспироз, листериоз, псевдотуберкулез, туляремию.

В литературе редко встречаются публикации, посвященные листериозу. Скорее всего это связано с тем, что активное изучение листериоза началось в конце 80-х годов XX столетия в странах с традиционно высоким уровнем здравоохранения (США, Канада, Мексика, Швейцария, Великобритания) после этиологической расшифровки вспышек пищевого листериоза у людей с летальностью до 33% в результате употребления в пищу молока, мягких сыров, мяса, мясных продуктов, квашеной капусты, несмотря на то, что эти страны являются

высокотехнологичными в приготовлении продуктов питания [1].

В целом, уровень заболеваемости листериозом невысокий. Однако, в последнее десятилетие наблюдается рост числа случаев заболевания листериозом в России. Так, в Ивановской области с 1992 года зарегистрировано 120 случаев заболеваний листериозом, в Ульяновской области — 37, в Тульской — 71 [2].

В 2018 году отмечен рост заболеваемости листериозной инфекцией на 44,4% в Российской Федерации. У беременных женщин с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом и перенесших ОРВИ в 2018 году зарегистрировано 11 случаев листериоза, из них у 6-ти беременность закончилась преждевременными родами. Диагноз «неонатальный листериоз» диагностирован у 5-ти новорожденных с внутриутробным заражением, четверо из которых умерло. Один ребенок родился без видимых пороков развития. У двух женщин на фоне листериозной инфекции произошел само-

произвольный выкидыш на 10 и 12 неделях беременности, у трех беременных с угрозой выкидыша на ранних сроках беременность была сохранена. Генерализованная форма листериозной инфекции (листериозный менингоэнцефалит, менингит, листериозный сепсис) зарегистрирована у 22 пациентов в возрасте от 41—96 лет на фоне онкологического, хронического соматического заболевания и иммунодефицитного состояния. Летальность составила 52,4% [3].

Так что такое листериоз?

Листериоз (синонимы листереллез, болезнь реки Тигр, невреллез, гранулематоз новорожденных) — сапрозоонозное инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое патогенными представителями рода *Listeria*. Из шести известных в настоящее время видов листерий (*L. monocytogenes*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. gray*), только *L. monocytogenes* патогенна для человека и животных, а *L. ivanovii* — только для животных.

L. monocytogenes по своей антигенной структуре подразделяется на ряд сероваров: 7, 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3b, 3c, 4a, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e, из них три — 4b, 1/2b, 1/2a — вызывают 90 % всех листериозов человека [4].

Основным резервуаром листерий являются грызуны, но могут обнаруживаться у лисиц, норок, песцов, диких копытных, птиц, в рыбе и продуктах моря (креветках). Кроме того, листериоз поражает домашних и сельскохозяйственных животных (свиней, мелкий и крупный рогатый скот, лошадей, кроликов, реже кошек и собак), а также домашнюю и декоративную птицу.

Переносчиком инфекции листериоза могут быть кровососущие членистоногие (иксодовые и гамазовые клещи), а также различные виды блох и вшей.

По данным лабораторных исследований грызунов и объектов внешней среды на природно-очаговые инфекции, за 2014—2018 годы по г. Москве при исследовании грызунов не регистрируется выделение листерий, что подчеркивает хороший уровень контроля за данной инфекцией Роспотребнадзором [5].

Листерии проникают в организм человека через желудочно-кишечный тракт, органы дыхания, слизистые оболочки, поврежденную кожу, плаценту.

Заражение человека происходит при употреблении в пищу инфицированных продуктов животного происхождения (молочные продукты, мясные продукты, птицеводческая продукция), овощей и фруктов, морепродуктов, употребляемых в пищу в сыром или термически недостаточно обработанном виде; вдыхании пыли, загрязненной возбудителем; при контакте с больными или носителями листерий животными; при внутриутробной передаче возбудителя через плаценту или при контакте новорожденного с родовыми путями роженицы; при контакте новорожденных детей с инфицированными предметами ухода и медицинским инструментарием в родильных домах [6, 7].

В результате листериозной инфекции формируются мелкие гранулемы — листериомы, которые чаще всего возникают через 2—3 дня после инфицирования. Листе-

рии проникают в клетки в очаге поражения, что приводит к их гибели с развитием листериом (эпителиоидные клетки, макрофаги, лимфоциты, клетки с измененным ядром). При прогрессировании процесса возникают некротические изменения в центре гранулем, а по периферии появляются полиморфноядерные лейкоциты и лимфоидные клетки. В дальнейшем происходят организация некротических очагов, рассасывание некротизированных клеточных элементов с возможным рубцеванием. Листериомы — гранулемы могут образовываться во всех органах (селезенка, легкие, почки, ЦНС, надпочечники и др.), но особенно часто их обнаруживают в печени. При врожденном листериозе гранулематозный процесс генерализованный и трактуется как гранулематозный сепсис [8].

В организме каждого человека листерия ведет себя по-разному в зависимости от общего состояния здоровья, а так же от сопротивляемости организма. В некоторых случаях листериоз протекает бессимптомно в виде латентной формы инфекции или бактерионосительства, но чаще всего это заболевание сопровождается различными симптомами в зависимости от клинической формы. Листерии могут переходить в L-форму и паразитировать внутриклеточно, что объясняет затяжное и хроническое течение заболевания [9].

Согласно клинко-патогенетической классификации, выделяют следующие формы листериоза:

- Первично-латентную форму (носительство).
- Первично-очаговые формы: ангинозная, острая респираторная (фарингиальная, катаральная), кожная (язвенная), конъюнктивальная (глазная, глазо-железистая), абдоминальная (кишечная), смешанная.
- Генерализованные формы: первично-генерализованная (лихорадочная, первично-септическая), вторично-генерализованная.
- Вторично-очаговые формы: ангинозная, бубонная, пневмоническая, кожная, генитальная, пиелонефритическая, абдоминальная (кишечная), гепатитная, менингоэнцефалитическая, смешанная.

Клинические проявления листериоза многообразны, поэтому выделяют по тяжести заболевания неинвазивную и инвазивную форму.

Неинвазивный листериоз (фебрильный листериозный гастроэнтерит) относится к легкой формой заболевания, которая регистрируется у здоровых людей. Чаще всего развивается диарея, повышается температура, отмечается головная боль и миалгия (мышечные боли).

Инвазивный листериоз протекает более тяжело, поражает группы населения высокого риска: беременные женщины, пациенты, получающие лечение в связи с онкологией, СПИДом и пересадкой органов, пожилые люди и дети грудного возраста. Для этой формы болезни характерны поражения различных органов и систем, при этом летальность составляет 20—30%.

Инкубационный период длится обычно одну-две недели, но может варьировать от нескольких до 90 дней.

Клинические проявления, течение и исход болезни разнообразны. Время от заражения до появления пер-

вых признаков болезни от 3—5 дней у новорожденных до 2 месяцев, но чаще это 2—3 недели [10].

У беременных женщин листериоз протекает не тяжело, напоминая острую респираторную инфекцию (повышение температуры, боли в мышцах, суставах, пояснице, головная боль). Однако, для развития плода является крайне опасным, приводя к мертворождению и преждевременным родам. При заражении во второй половине беременности ребенок появляется на свет с признаками врожденного листериоза.

Клинические проявления болезни в этих случаях не имеют строгой специфичности. На коже новорожденного обнаруживаются узелковые высыпания или папулезная, розеолезная, реже геморрагическая сыпь, похожая на высыпания при менингококкемии. Аналогичные высыпания находят в ротоглотке, особенно на миндалинах. Иногда имеются изъязвления на слизистых оболочках полости рта. Общее состояние детей тяжелое, отмечают расстройства дыхания и кровообращения, что делает его нежизнеспособным уже в течение 2—3 дней.

Если инфицирование плода произошло во время родов, то у части детей через 2—3 недели может развиться менингит или менингоэнцефалит с тяжелым течением.

В большинстве случаев регистрируется гастроэнтеритическая форма листериоза, которая проявляется тошнотой, рвотой, болями в животе, диареей обычно на фоне повышения температуры тела до 38—39°C. Нередко через 3—4 дня состояние больного внезапно резко ухудшается и определяются признаки поражения центральной нервной системы в виде менингита, энцефалита.

Ангинозная форма начинается остро, с подъема температуры тела до 39—40°C, общей слабости, головной боли, снижения аппетита, нередко развиваются катаральные явления со стороны носоглотки, мышечные боли. Лицо больного гиперемировано, сосуды склер инъектированы. При фарингоскопии обнаруживают изменения в ротоглотке по типу катарального, язвенно-некротического или пленчатого тонзиллита. Регионарные лимфатические узлы увеличены и болезненны. Увеличиваются печень и селезенка. На высоте заболевания возможно появление полиморфной сыпи. В клиническом анализе крови отмечают лейкоцитоз, моноцитоз, ускоренное СОЭ. Болезнь может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. Температура тела нормализуется на 5—7-й, реже на 10—14-й день. Примерно в эти же сроки исчезают изменения в ротоглотке и болезнь переходит в стадию реконвалесценции.

В тяжелых случаях возможно развитие сепсиса, менингита или менингоэнцефалита. Описаны листериозный эндокардит, остеомиелит и др. Ангинозную форму болезни особенно трудно дифференцировать с инфекционным мононуклеозом.

Глазо-железистая форма возникает при проникновении возбудителя через конъюнктиву глаза. Болезнь начинается остро, с подъема температуры тела до умеренно повышенной, головной боли, недомогания и конъюнктивита на стороне поражения. Веки поражен-

ного глаза отечны, уплотнены, глазная щель сужена. В углах глаза — гнойное отделяемое. На гиперемированной отечной конъюнктиве, особенно в области инфицированной переходной складки, видны яркие фолликулы, представляющие собой узелки-гранулемы. Распространения процесса на роговицу не происходит. Околоушные, нередко подчелюстные, шейные, иногда и затылочные лимфатические узлы увеличены и болезненны. Выздоровление наступает через 1—2 месяца.

Тифоидная форма проявляется длительной лихорадкой, увеличением печени и селезенки, кожными высыпаниями. Часто возникают явления паренхиматозного гепатита с желтухой, потемнением мочи и обесцвечиванием кала. Возможны явления полисерозита с перикардитом и плевритом. В процесс порой вовлекаются легкие, желудочно-кишечный тракт, ЦНС. В крови возможны анемия, тромбоцитопения, понижение свертываемости, вследствие чего иногда развиваются кровотечения. Обычно такие формы встречаются у ослабленных детей, а также у новорожденных и детей первого года жизни. Заболевание протекает тяжело, не исключен летальный исход.

Поражение центральной нервной системы проявляется менингитом, энцефалитом или менингоэнцефалитом. Обычно эта форма встречается у детей раннего возраста. Заболевание может начинаться как остро, так и постепенно. При спинномозговой пункции в ранние сроки болезни ликвор прозрачный, вытекает под повышенным давлением, содержание белка повышено, небольшой плеоцитоз за счет как лимфоцитов, так и нейтрофилов. На высоте заболевания спинномозговая жидкость становится мутной, с высоким содержанием белка и нейтрофильным цитозом. Возможны остаточные явления в виде психических нарушений, снижения когнитивных способностей, развития стойких парезов, параличей отдельных мышечных групп вплоть до длительно сохраняющегося полирадикулоневрита.

Среди различных клинических форм острого листериоза лишь при некоторых из них развивается желтуха, листериозный гепатит может появиться при ангинозно-септической и тифоподобной формах листериоза. Клиническая дифференциальная диагностика такого гепатита иногда представляет трудности, помимо высокой лихорадки и признаков общей интоксикации, на фоне которых проявляется гепатит, о листериозе можно думать, если выявляются другие признаки данной инфекции. При ангинозно-септической форме это будет генерализованная лимфаденопатия, которая иногда сочетается с признаками специфического мезаденита. Характерным также является поражение ротоглотки в виде разной выраженности острого тонзиллита, протекающего нередко с некротическими изменениями. В этих случаях трудно дифференцировать листериоз от инфекционного мононуклеоза. У части больных появляется крупнопластинчатая или эритематозная сыпь, которая образует на лице фигуру бабочки. В некоторых случаях желтушная форма листериоза сопровождается признаками гнойного листериозного менингита. Клинические

особенности листериозного гепатита, в частности генерализованная лимфаденопатия, мезаденит, поражение глаз, гнойный менингит позволяют дифференцировать его от вирусных гепатитов А и В и от большинства других печеночных желтух инфекционной природы.

Листериоз дифференцируют с врожденной цитомегаловирусной, токсоплазменной инфекциями, сифилисом, стафилококковым сепсисом, гемолитической болезнью новорожденных, внутричерепной травмой и др. Ангинозную форму дифференцируют с железистой формой туляремии, дифтерии, агранулоцитарной ангины, инфекционного мононуклеоза.

Тифоидную форму дифференцируют с брюшным тифом, сепсисом, псевдотуберкулезом и др.

Нервную форму с дифференцируют с менингитами и энцефалитами другой этиологии.

Поскольку большинство из вышеперечисленных форм заболеваний не имеют патогномоничных признаков и нуждаются в дифференциальной диагностике с рядом клинически схожих форм, первичный диагноз должен быть подтвержден с использованием лабораторных методов диагностики.

При постановке диагноза листериоз необходимо расширенное лабораторное обследование с использованием серологических, бактериологических, генетических методов диагностики крови, мазка из ротоглотки, мочи, кала желательны в референс лабораториях, которые занимаются изучением проблем листериозной инфекции.

Комплекс лабораторной диагностики включает прямые (обнаружение ДНК/РНК возбудителя, его антигена, визуальное обнаружение микроорганизма методом микроскопии) и косвенные (обнаружение специфических IgM, IgG, IgA в сыворотке крови, спинно-мозговой жидкости, в случае IgA — в тканевых секретах) методы диагностики. Выявление только специфических IgM, IgG к листериям не всегда является достоверным и требует расширенной диагностики данного заболевания.

Приводим собственное клиническое наблюдение с ошибочной диагностикой листериоза у ребенка, госпитализированного в инфекционное отделение МДГКБ (информированное согласие родителей получено).

Клиническое наблюдение

Ребенок Г., 15 лет, поступил в 22 отделение МДГКБ 08.06.2016 года с жалобами на лихорадку, затрудненное носовое дыхание, выраженную отечность лица с отеком век, сдавленный голос, увеличенные лимфоузлы в области шеи. Из анамнеза известно, что в конце мая 2016 г. в течение недели отдыхал в Греции, где был контакт с больным острой респираторной инфекцией. С 04.06.16 отмечается увеличение шейных групп лимфоузлов, пастозность лица, неприятный запах изо рта, гнойное отделяемое из глаз, в связи с чем 05.06.16 был госпитализирован в перинатальный медицинский центр г. Москвы (ПМЦ) в диагнозом: Мононуклеозоподобный синдром. Из анамнеза также известно, что ребенок наблюдается по поводу круглогодичного аллергического ринита и поллиноза.

При обследовании в ПМЦ г. Москвы в клиническом анализе крови от 5.06.16 выявлены IgM и IgG к капсидному белку ЭБВ, IgM к ЦМВ, IgM и IgG к листериям. В биохимическом анализе крови умеренно повышены АлАТ, АсАТ, ЛДГ. В клиническом анализе крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренное СОЭ. На основании проведенного обследования был выставлен диагноз: Листериоз, глазо-железистая форма. Острая сочетанная (ЭБВ, ЦМВ) инфекция. Протокол лечения включал цефтриаксон (лендацин) по 1,0 г 2 раза в день, инозин пранобекс (изопринозин) по 500 мг х 4 раза в день, симптоматическую терапию. Состояние ребенка оставалось без улучшения, отек слизистых носоглотки, век глаз нарастал, появилась стойкая головная боль в связи с чем 8.06.16 года ребенок по просьбе мамы был переведен в инфекционное отделение МДГКБ.

При поступлении температура тела до фебрильных цифр. Состояние ребенка средней тяжести, самочувствие нарушено, жалобы на головную боль, боль в горле. Кожные покровы бледные, чистые от сыпи, тургор тканей сохранен. Веки глаз с двух сторон отечны, больше слева, гиперемированы, зуда нет. После сна на ресницах левого глаза отмечаются сухие корочки. Слизистые ротоглотки ярко гиперемированы, миндалины без наложений, гипертрофированы до 3 степени, по передней и боковой поверхностям — прожилки фибриновых наложений. Язык влажный, обложен бело-желтым налетом. Слизистые полости рта чистые. Пальпируются шейные группы лимфоузлов, слева до 4,5—5,0 см, плотные, безболезненные, без признаков флюктуации, не спаянные с окружающими тканями. Носовое дыхание самостоятельно отсутствует, отделяемое скудное, слизистое, вязкое с гнилостным запахом. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 84 в минуту. Выслушивается неглубокий систолический шум. Живот округлой формы, пальпация безболезненная во всех отделах. Печень + 2,5 + 3,5 + 5,0 см ниже края реберной дуги, край закруглен, плотно-эластичной консистенции, селезенка + 4,5 см. Дизурии нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Психоневрологический статус. В сознании. Головокружений нет. Ориентирован во времени и пространстве. Очаговых и менингеальных знаков нет.

8.06.16 осмотрен офтальмологом. ОУ: Подвижность глазных яблок в полном объеме. ОД: Веки не изменены, конъюнктивы спокойны, роговица прозрачная, блестящая. Радужка не изменена. Зрачок округлой формы, в центре, реакция на свет живая. Глубокие среды прозрачны. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый. Ход и калибр сосудов не изменен. Макула и видимая периферия сетчатки без патологии. ОС: Пальпация параорбитальной области безболезненна. Веки умеренно пастозны, при надавливании слезного мешка отделяемого нет, конъюнктивы незначительно инъецирована, роговица прозрачная, блестящая. Радужка не изменена. Зрачок округлой формы, в центре, реакция на свет живая. Глубокие среды прозрачны. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый. Ход и ка-

либр сосудов не изменен. Макула и видимая периферия сетчатки без патологии. Заключение: OS реактивный отек век на фоне воспаления придаточных пазух носа.

08.06.16 осмотрен неврологом, на момент осмотра менингеальных и общемозговых симптомов нет. Сознание — 15 баллов. Голова долихоцефалической формы. Со стороны черепных нервов без видимой патологии. Мышечный тонус достаточен. Сухожильные рефлексы равные, несколько оживлены. Координация значимо не нарушена. Брюшные рефлексы живые. Заключение: при осмотре клинических данных за острую патологию со стороны ЦНС не определяется.

08.06.16 осмотрен ЛОР. Носовое дыхание резко затруднено, слизистая оболочка носа влажная, застойно гиперемирована, отечна. Слизистая носовых раковин полипозно изменена, гиперемирована с обеих сторон. Отделяемое из носа вязкое, в большом количестве, слизистого характера. В носоглотке аденоидные вегетации 3 степени, небные миндалины 2 степени, ярко-розовые. МТД втянута, МТС втянута. Левый глаз закрыт на 1/4, нижнее веко несколько отечно, гиперемировано. Экзофтальма нет. Заключение: Хронический полипозный риносинусит, обострение. Реактивный отек век на фоне воспаления придаточных пазух носа.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови от 8.06.16 лейкоциты — 24,2 тыс., нейтрофилы — 31,9%, лимфоциты — 57%, моноциты — 1%, базофилы — 0,8%, эозинофилы — 0,3%, атипичные мононуклеары — 9%), СОЭ — 28 мм/час. Выявлены IgM и IgG к капсидному белку ЭБВ, IgM к ЦМВ.

На основании имеющихся данных был выставлен диагноз: Инфекционный мононуклеоз смешанной (ЭБВ, ЦМВ) этиологии. Хронический полипозный риносинусит, обострение. Реактивный отек век на фоне воспаления придаточных пазух носа.

В протоколе лечения был назначен ацикловир для парентерального введения, продолжена а/б терапия, инфузионная терапия с применения ГКС, симптоматическая терапия в виде капель в носовые ходы и глаза.

На фоне терапии отмечена положительная динамика в течении заболевания, ребенок выписан домой 13.06.16 с улучшением с последующим амбулаторным наблюдением до полного купирования всех симптомов заболевания и активности ЭБВ и ЦМВ инфекции.

При контрольном обследовании в НИИ им. Н.Ф. Гамалеи в крови IgM и IgG к листериям при двукратном обследовании не обнаружены. Полученный первоначальный положительный результат возможно был связан с наличием перекрестно реагирующих антител при ЭБВ-мононуклеозе или был ложноположительным.

Данный клинический пример демонстрирует, что диагностика листериоза зачастую затруднительна и требует соблюдения алгоритма обследования больного с подозрением на листериоз.

Подозрительными на заболевание листериозом лицами, подлежащими лабораторному обследованию на листериоз, являются:

— лица с признаками любых инфекционных заболеваний, имеющих связь с неблагополучным по листериозу хозяйством (если в хозяйстве выявлено заболевание животного листериозом);

— лица с рецидивирующими ангинами, симптомами инфекционного заболевания с лимфаденитом и конъюнктивитом, септическими проявлениями, явлениями менингита и энцефалита, профессионально связанные с животными, переработкой животноводческой продукции (ветеринарные специалисты, работники боен, мясокомбинатов, молочно-товарных ферм, животноводческих хозяйств, звероферм, лабораторий, биофабрик, культурно-массовых или спортивных учреждений, содержащих или работающих с животными, и другие);

— беременные, имеющие отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (патология беременности и предшествующих родов);

— беременные с катаральными явлениями, имеющие связь с животноводческим хозяйством или профессионально связанные с животными;

— пожилые лица и лица с иммунодефицитом с признаками менингита и менингоэнцефалита без установленной ранее причины состояния;

— лица с наличием любой инфекционной симптоматики, употреблявшие заведомо инфицированную листериями продукцию;

— лица в септическом состоянии без установленного ранее диагноза.

Материалом для исследований на листериоз является: кровь, слизь из носа и ротоглотки, отделяемое глаз, кровь, ликвор, меконий, околоплодная жидкость, кал, моча, ликвор.

Основные методы лабораторной диагностики для выявления листериоза:

1. Бактериологический

Следует отметить, что выделение листерий из кала и мочи имеет меньшую диагностическую ценность, в связи с нередкими находками листерий у здоровых людей. Вместе с тем при доказанной эпидемиологической связи клинически выраженного заболевания с установленным источником инфекции положительные результаты бактериологического исследования выделений больного также служат основанием для окончательного диагноза листериоза.

При бактериологическом выделении листерий из кала или мочи от беременных женщин (даже при отсутствии клинических проявлений) необходимо проведение соответствующего лечения.

2. Выделение ДНК листерий с помощью ПЦР в различных средах в зависимости от формы заболевания.

3. Выделение листерий с помощью иммунохроматографического метода.

4. Обнаружение IgM, IgG к листериям с помощью ИФА.

5. Обнаружение титра суммарных антител (IgM + IgG) к листериям с помощью РПГА, РНГА, РИФ, РА.

Специфические антитела в крови начинают появляться на 2-й неделе болезни. Диагностическое значение имеет нарастание титра антител в динамике заболевания [11].

При наличии антител класса IgG или суммарных к листериям без бактериологического выделения листе-

рий из организма проведение специальной терапии (лечение листериоза) не целесообразно.

В протокол лечения листериозной инфекции в качестве этиотропной терапии назначают антибиотики: хлорамфеникол (левомецетин), эритромицин, ампициллин, цефалоспорины в возрастной дозе в течение всего лихорадочного периода и еще 3—5 дней при нормальной температуре тела. При тяжелых формах с поражением нервной системы, печени и других висцеральных органов показано назначение глюкокортикоидов из расчета 1—2 мг/кг в сутки по преднизолону в течение 7—10 сут. С целью дегидратации делают внутривенные инфузии декстрана (полиглюкина, реополиглюкина), 10% раствора декстрозы (глюкозы) и др. По показаниям назначают десенсибилизирующие и симптоматические средства.

Прогноз зависит от клинической формы. При ангинозной, глазо-железистой и тифоидной формах прогноз благоприятный. При поражении ЦНС, а также при врожденном листериозе летальность без своевременного лечения достигает 50—80%.

О каждом случае заболевания листериозом, подозрения на это заболевание сотрудники медицинского учреждения направляют экстренное извещение в территориальные органы Роспотребнадзора. Лица с подозрением на листериоз наблюдаются в течение 45-ти дней.

После выздоровления перенесшие листериоз подлежат диспансерному наблюдению у врача-инфекциониста 2 раза в год в течение 2-х лет [12, 13].

Заключение

Таким образом, невысокая заболеваемость листериозом связана с хорошо разработанной и организованной профилактикой этого заболевания, а именно с обезвреживанием или устранением источника инфекции, разрывом путей передачи и повышением невосприимчивости населения к возбудителю заболевания.

При постановке диагноза листериозной инфекции целесообразно учитывать не только развитие клинических проявлений заболевания, но и оценивать эпидемиологические и анамнестические данные, а также использовать расширенный спектр лабораторного подтверждения диагноза.

Литература/References:

1. Charles N., Haasl L.D., Rose J.B., Gerba C.P. A quantitative risk assessment model for listeria monocytogenes and E.coli O157:H7. Extended abstract of a paper presented at the 1998 jamfes meeting, 1989.
2. Честнова Т.В. Эпизоотолого-эпидемиологические аспекты листериоза в Тульской области: автореф. дис. к.б.н. — Тула, 1999: 20. Chestnova T.V. Epizootological and epidemiological aspects of listeriosis in the Tula region: abstract of the dissertation ... PhD (Biology). Tula, 1999:20. (In Russ.)
3. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации в 2017—2018 гг. Часть 3. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2018. Information collection of statistical and analytical materials. Infectious morbidity in the constituent entities of the Russian Federation in 2017—2018. Part 3. M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. 2018. (In Russ.)

4. Ермолаева С.А., Тартаковский И.С. Регуляция экспрессии факторов вирулентности у *Listeria monocytogenes*. Журн. Микробиол. 2001. 3:106—110. Ermolaeva S.A., Tartakovsky I.S. Regulation of the expression of virulence factors in *Listeria monocytogenes*. *Zhurn. Microbiol.* 2001.3: 106—110. (In Russ.)
5. Тартаковский И. С., Малеев В. В., Ермолаева С. А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. Москва: Медицина для всех, 2002. Tartakovsky I.S., Maleev V.V., Ermolaeva S.A. *Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics*. Moskva: Meditsina dlya vsekh, 2002. (In Russ.)
6. Carlo Spanu, Christian Scarano, Michela Ibba, Vincenzo Spanu, Enrico Pietro Luigi De Santis. Occurrence and traceability of *Listeria monocytogenes* strains isolated from sheep's milk cheese-making plants environment. Department of Veterinary Medicine, University of Sassari, Via Vienna 2, 07100 Sassari, Italy. *Food Control*. 2015; 47:318—325.
7. Joanne Thimothe, Kendra Kerr Nightingale, Ken Gall, Virginia N. Scott, and Martin Wiedmann. Tracking of *Listeria monocytogenes* in Smoked Fish Processing Plants. *Journal of Food Protection*. February 2004, 67(2):328—341.
8. Цинзерлинг А.В., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции: Руководство для врачей. С-Пб, 2002:296—297. Tsinslerling A.V., Melnikova V.F. *Perinatal Infections: A Guide for Physicians*. St. Petersburg, 2002: 296—297. (In Russ.)
9. Рогожин Д.В., Ожegov А.М., Зворыгин С.А. Листерииоз у детей Педиатрия. 2004; 4:71—76. Rogozhin D.V., Ozhegov A.M., Zvorygin S.A. *Listeriosis in children* *Pediatriya=Pediatrics*. 2004; 4: 71—76. (In Russ.)
10. Wiedmann M., Bruce J.L., Keating C., Johnson A.E., McDonough P.L., Batt C.A. Ribotypes and virulence gene polymorphism suggest three distinct *Listeria monocytogenes* lineages with differences in pathogenic potential. *Infect*. 1997. 65: 2707—2716.
11. Храмов М.В., Костенко Ю.Г., Батаева. Листерииоз: лабораторная диагностика в современных условиях: Материалы II Национального конгресса бактериологов. 2016; 6(3). Khramov M.V., Kostenko Yu.G., Bataeva. *Listeriosis: laboratory diagnostics in modern conditions. Materials of the II National Congress of Bacteriologists*. 2016; 6(3). (In Russ.)
12. Профилактика листериоза у людей. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.7.2817-10. от 29.12.2010 №186. Prevention of listeriosis in humans. Sanitary and epidemiological rules. SP 3.1.7.2817-10. dated December 29, 2010 №186. (In Russ.)
13. Организация и проведение дезинфекционных мероприятий на различных объектах в период подготовки и проведения массовых мероприятий: Методические рекомендации. МР 3—5.0071—13. М., 2013. Organization and conduct of disinfection measures at various facilities during the preparation and conduct of public events: Methodological recommendations. МР 3-5.0071-13. М., 2013. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Анджель Андрей Евгеньевич (Andrey Anzhel), первый заместитель главного врача по медицинской части МДГКБ; Москва, Россия; Moscow, Russia; andreyangel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>

Компаниец Юлия Владимировна (Yulia Kompaniets), заведующая 19 инфекционно-диагностическим отделением МДГКБ; Москва, Россия; Moscow, Russia; julkomp@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6911-1169>

Гришкевич Нина Леонтьевна (Nina Grishkevich), ординатор 19 инфекционно-диагностического отделения МДГКБ; Москва, Россия; Moscow, Russia; Tedka05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3769-5988>

Статья поступила 22.06.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported

Ульцерогландулярная форма туляремии

¹ А. Л. Россина, ¹ С. Б. Чуелов, ² А. А. Корсунский, ² О. А. Кашченко, ² И. Г. Любезнова, ² А. Е. Атапина, ² О. А. Долгушина, ² А. В. Тебенков, ¹ О. В. Шамшева

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница №9 им Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия

В статье представлен краткий обзор литературы, посвященный туляремии, показана текущая эпидемическая ситуация по туляремии в России и разобрана характерная клиническая картина ульцерогландулярной формы туляремии. Приводится клинический пример ульцерогландулярной формы туляремии у ребенка.

Ключевые слова: туляремия, ульцерогландулярная форма, дети

Ulceroglandular form of Tularemia

¹ A. L. Rossina, ¹ S. B. Chuelov, ² A. A. Korsunskiy, ² O. A. Kaschenko, ² I. G. Lyubeznova, ² A. E. Atapina, ² O. A. Dolgushina, ² A. V. Tebenkov, ¹ O. V. Shamsheva

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

² Children's Clinical Hospital №9 named after G. N. Speransky, Moscow, Russia

The article provides a brief literature review on tularemia, shows the current epidemic situation of tularemia in Russia and analyzes the characteristic clinical picture of the ulceroglandular form of tularemia. A clinical example of an ulceroglandular form of tularemia in a child.

Keywords: tularemia, ulceroglandular form, children

Для цитирования: А. Л. Россина, С. Б. Чуелов, А. А. Корсунский, О. А. Кашченко, И. Г. Любезнова, А. Е. Атапина, О. А. Долгушина, А. В. Тебенков, О. В. Шамшева. Ульцерогландулярная форма туляремии. Детские инфекции. 2019; 18(3):67-71 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-67-71>

For citation: A. L. Rossina, S. B. Chuelov, A. A. Korsunskiy, O. A. Kashchenko, I. G. Lyubeznova, A. E. Atapina, O. A. Dolgushina, A. V. Tebenkov, O. V. Shamsheva. Ulceroglandular form of tularemia. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(3):67-71 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-67-71>

Контактная информация: Россина Анна Львовна (Anna Rossina), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; rosann@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5914-8427>

Туляремия — природноочаговая зоонозная инфекция, вызываемая небольшой (размеры — 0,2—0,5 × 0,7—1,0 мкм) неспорообразующей грамотрицательной коккобациллой *Francisella tularensis*. Последняя подразделяется на подвиды *holarctica*, *tularensis*, *novicida* и *mediasiatica* [1]. В нашей стране встречается *F. tularensis* ssp. *holarctica*, резервуаром которой в природе являются грызуны и зайцеобразные. *F. tularensis* устойчива в окружающей среде, особенно при низких температурах. Возбудитель туляремии высоко патогенен для человека [2].

Факторы патогенности *F. tularensis*. Полисахаридная капсула защищает микроорганизм от распознавания иммунной системой, лизиса компонентами комплемента и фагоцитоза. Липополисахарид (эндотоксин) является неотъемлемым компонентом клеточной мембраны, необходимым для правильного функционирования микроорганизма. Включает в свой состав липид А, олигосахаридное ядро и О-антиген. Является слабым иммуногеном. Пили IV типа построены из 5—6 субъединиц PilE1–PilE6. Участвуют в адгезии и колонизации клеток макроорганизма, агрегации бактериальных клеток, движении, формировании биопленок. Регулятор MglA (macrophage growth locus A) контролирует транскрипцию генов *F. tularensis*, необходимых для выхода из фагосомы и внутриклеточного размножения. Белки наружной мембраны (outer membrane proteins — OMPs) способствуют адгезии, инвазии, выходу из фагосом, размножению в клетках хозяина, участвуют в захвате необходимого для мета-

болизма железа. OMPs рассматриваются как потенциальный антигенный компонент разрабатываемых вакцин против туляремии. Остров патогенности Франциселлы (Francisella Pathogenic Island — FPI) — участок генома бактерии, кодирующий синтез факторов патогенности. Система секреции VI типа (type VI secretion system — T6SS) кодируется FPI. Представляет собой структуру, предназначенную для «инъекции» эффекторных молекул внутрь клетки хозяина. Среди «инъекцируемых» внутрь клеток макроорганизма молекул фигурируют кислая фосфатаза AspA, каталаза-пероксидаза KatG, супероксиддисмутаза SodB. AspA обладает фосфолипазной и липазной активностью, ингибирует кислородный взрыв нейтрофилов, играет роль в выходе из фагосомы и внутриклеточном размножении. KatG участвует в нейтрализации активных форм кислорода и азота. SodB обеспечивает устойчивость *F. tularensis* к кислородным радикалам [3].

F. tularensis способна противостоять бактерицидной активности сыворотки крови, фагоцитозу, размножаться в макрофагах нейтрофилов, при помощи которых распространяется по макроорганизму. Возбудитель может поражать дендритные, эпителиальные, эндотелиальные клетки, гепатоциты и т.п. [4].

Заражение происходит трансмиссивным (через укусы клещей, комаров, слепней и др.), контактным (через кожу и слизистые), алиментарным при употреблении контаминированной пищи или воды и ас-

пирационным путем — при вдыхании воздушно-пылевого аэрозоля, содержащего возбудитель [2].

В Российской Федерации природные очаги туляремии широко распространены, встречаясь практически по всей территории. Активизация природных очагов приводит к крупным эпидемическим вспышкам, охватывающим сотни и тысячи людей, описанным в центрально-европейской части России, Западной Сибири, Поволжье. В недавнем прошлом такие вспышки имели место в Башкортостане (1998 г.), Дагестане (1999 г.), Центральном федеральном округе (2005 г.), Архангельской области (2010 и 2012 гг.) [5]. В последние годы туляремией ежегодно заболевает около сотни человек в год [6].

Исключение составляет 2013 год, когда наблюдалась крупная вспышка туляремии в г. Ханты-Мансийске (Ханты-Мансийский автономный округ — ХМАО), охватившая 1005 человек, в том числе 157 детей, и связанная с активацией природного очага пойменно-болотного типа [5].

Выделяют несколько клинических форм туляремии: ульцерогландулярную (язвенно-бубонную), glandулярную (бубонную), офтальмическую (глазно-бубонную), легочную, абдоминальную (желудочно-кишечную), ангинозно-бубонную, генерализованную и другие [2]. Ульцерогландулярная форма составляет от 45 до 85% всех случаев туляремии и является доминирующей формой заболевания, вызванного *F. tularensis* ssp. *holarctica*. На нее приходится более 90% случаев туляремии в Европе. Заражение чаще происходит при укусе инфицированного членистоногого. Клинические симптомы обычно появляются через 3—6 дней (от 1 до 3-х недель) после заражения. Отмечается повышение температуры тела до 38—40°C, головная боль, озноб, боли в мышцах и общая слабость. В области входных ворот проявляется болезненное пятно, в центре которого образуется папула, пузырь, пустула и, наконец, язва с приподнятыми краями и гнойным отделяемым. В отсутствие этиотропной терапии язвы могут сохраняться неделями. Язвы заживают с образованием рубцов. Локализация поражений зависит от пути инфицирования: после укуса клеща первичный аффект наблюдается на туловище, в промежности, на ногах, голове или шее; при укусе комаров и слепней — на открытых участках тела; в случае контакта с больным животным поражаются ладони и предплечья. Отмечается увеличение и умеренная болезненность регионарных лимфоузлов, которые остаются не спаянными с окружающими тканями и между собой. При отсутствии антибактериальной терапии лимфатические узлы увеличиваются в течение 7—10 дней, после чего в 30—40% случаев происходит их нагноение и образование свища с выделением гноя [1].

Несмотря на нередкость данной патологии для нашей страны, при встрече с таким пациентом практические врачи нередко испытывают определенные трудности, связанные с плохим знанием эпидемиологии и клиники туляремии, которая представляется им каким-то нечастым экзотическим заболеванием. Содействию в ликвидации этого пробела в образовании и посвящена данная публикация, в которой мы хотим наглядно проиллюстрировать на основе собственного опыта течение ульцерогландулярной формы туляремии.

Клиническое наблюдение

Ребенок Ч. (возраст 1 год 1 месяц) был доставлен в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ» родителями 29.08.2019 на 10-е сутки от начала заболевания с жалобами на упорную гипертермию.

Из анамнеза: девочка от 2-ой беременности (1-я — 2016 г., мальчик, здоров), протекавшей без особенностей, от 2-х своевременных самостоятельных родов с массой при рождении 3100 г, длина 50 см. На грудном вскармливании до 1 года. Раннее развитие по возрасту. Вакцинация: по индивидуальному графику: БЦЖ-М в роддоме, V1—V2 против гепатита В, V1—V2 пентаксим. Аллергические реакции: на лекарственные препараты не выявлено, на citrusовые — сыпь. Перенесенные заболевания: ОРВИ 3 раза, в июле 2019 в Сочи — острый инфекционный энтерит (в течение 3-х дней жидкий стул).

Эпидемиологический анамнез: Дома все здоровы. Ребенок постоянно проживает в г. Ивanteeвка (Московская область); с 22.07.2019 по 05.08.2019 находилась в г. Сочи (жила с родителями в гостинице); с 10.08.2019 по 14.08.2019 выезжала в г. Калининград.

Из анамнеза заболевания: С 12.08.2019 родители обратили внимание на появление на передней поверхности левой голени ребенка папулы, которую расценили как след от укуса насекомого. В дальнейшем элемент на голени сохранялся, увеличиваясь в размерах медленно, кожного зуда не было, болезненности не отмечалось, появился струп серого цвета на поверхности элемента. С 20.08.2019 регистрировался подъем температуры тела до 39,5°C без катаральных явлений. 21.08.2019 ребенок был осмотрен педиатром по месту жительства, назначена антибактериальная терапия и противовирусная (цефиксим, рекомбинантный интерферон-альфа в свечах). На фоне назначенного лечения сохранялась стойкая лихорадка до 39,5°C; плохо купирующаяся антипиретиками. В анализе крови клиническом, выполненном в частном медицинском центре: лейкоцитоз до 14,4 тыс./мкл без сдвига лейкоцитарной формулы «влево» (палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 27%, моноциты 12%, лим-

фоциты 59%), ускорение СОЭ до 43 мм/ч; в анализе мочи — лейкоциты 10—20 в поле зрения. 24.08.2019 при осмотре педиатром частной клиники, антибактериальная терапия была отменена. 27.08.2019 в течение дня отмечалась нормотермия, но 28.08.2019 температура тела вновь повысилась до 38°C, в связи с чем ребенок в ночь на 29.08.2019 был госпитализирован в нашу клинику.

При поступлении 29.08.2019 в 0 часов 45 минут состояние ребенка средней тяжести. Температура тела: 37,4°C. ЧСС: 120 ударов в минуту. ЧД: 28 в минуту. АД: 90/60 мм.рт.ст. Вес: 9000 г. Явления интоксикации умеренно выражены. Ребёнок среднего физического развития, удовлетворительного питания. На осмотр реагирует негативно. Кожные покровы бледно-розовые, единичные папулы на левой стопе и на лобке. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Отмечается умеренная гиперемия небных дужек, миндалины без наложений. Appetit сохранен. Воду пьет. Рвоты нет. Голос звонкий. Костно-мышечная система — без особенностей. Носовое дыхание затруднено, отделяемое скудное. Перкуторно определяется ясный легочный звук. Аускультативно дыхание пуэрильное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны звучные, ритм правильный, выслушивается систолический шум. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень +2,5 см из-под края реберной дуги. Селезёнка +0,5 см. Стула на момент осмотра не было. Мочится самостоятельно, удовлетворительным объемом, моча светлая прозрачная, половые органы сформированы правильно по женскому типу. Менингеальной симптоматики нет. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Status localis: в нижней трети левой голени — язва с неровными краями, окруженная воспалительным валиком, диаметром 0,5—0,7 см.

При исследовании гемограммы от 29.08.2019 — лейкоцитоз 23,9 тыс./мкл.

При поступлении девочка осмотрена хирургом, проведено удаление корочки, покрывающей язву, наложена повязка с мазью «Левомеколь».

По данным первичного осмотра и оценки анамнестических данных был установлен предварительный диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция. Пиелонефрит (?). Инфицированный укус насекомого».

Назначена антибактериальная терапия (сульфамициллин (амписид) в дозе 400 мг x 3 р/д внутримышечно).

При осмотре в инфекционном отделении днем 29.08.2019 ребенок продолжал лихорадить до 38,5°C; состояние соответствовало средней степени тяжести, самочувствие не страдало; кожа была блед-

но-розовой окраски, с единичными папулами на левой стопе и лобке. Аускультативно сохранялось пуэрильное дыхание, хрипы не выслушивались. Сердечные тоны были звучными, пульс ритмичным. Живот был доступен глубокой пальпации, печень пальпировалась на 2,5 см ниже края реберной дуги, селезён-



Рисунок 1. Туляремия, ульцерогландулярная форма. Кожные изменения на 18-й день болезни, первый день этиотропного лечения (29.08.2019)

Figure 1. Tularemia, ulceroglandular form. Skin changes on the 18th day of the disease, the first day of etiotropic treatment (08.29.2019)



Рисунок 2. Туляремия, ульцерогландулярная форма. Кожные изменения на 26-й день болезни, 9-й день этиотропного лечения (06.09.2019)

Figure 2. Tularemia, ulceroglandular form. Skin changes on the 26th day of the disease, the 9th day of etiotropic treatment (09.06.2019)

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови в динамике
Table 1. Indicators of a clinical blood test in dynamics

Показатель	Ед.	Min	Max	29.08.19.	04.09.2019	06.09.2019
Эритроциты	млн/мкл	3,1	5,2	3,51	3,81	3,75
Гемоглобин	г/л	96	131	100,2	104	104
Тромбоциты	тыс/мкл	217	497	365	553	521
Лейкоциты	тыс/мкл	6	17,5	23,97	12,4	13
Эозинофилы	%			—	1	1
Базофилы	%			—	1	3
Гематокрит	%	31	44	29	32	31
Палочкоядерные	%	0	8	3	1	1
Сегментоядерные	%	17	60	40	11	13
Лимфоциты	%	20	70	47	79	74
Моноциты	%	1	11	10	7	8
СОЭ	мм/ч	0	20	—	43	28

ка — на 0,5 см от реберной дуги на вдохе. Стул был оформлен, мочился ребенок в подгузник обильно. Менингеальные знаки не регистрировались.

Отмечалось увеличение паховых лимфатических узлов до 1,0 x 1,2 см, болезненность при пальпации. Кожа над лимфатическими узлами была не изменена, при пальпации они оставались эластичными и подвижными. Периферические лимфатические узлы других групп пальпировались единичные, размером до 0,3—0,5 см, эластичные, безболезненные, подвижные.

В нижней трети левой голени после удалении повязки: язва с неровными подрытыми краями и сухим дном, окруженная воспалительным валиком, диаметром 0,5—0,7 см (рис. 1).

С учетом имеющихся клинико-anamnestических данных (лихорадка в течение 10 дней, появление первичного аффекта в виде язвы в зоне, доступной для укусов насекомых, регионарный лимфаденит, лейкоцитоз в периферической крови, отсутствие эффекта от применения цефиксима), у ребенка заподозрена туляремия, назначено серологическое исследование для подтверждения диагноза, бактериологическое исследование мазка с поверхности язвы.

Проведена коррекция антибактериальной терапии: назначен амикацин в дозе 15 мг/кг/сутки внутримышечно.

При УЗ-исследовании органов брюшной полости и почек от 30.08.19: эхографические признаки не-

значительной гепатомегалии без изменения эхоструктуры паренхимы. На рентгенограмме органов грудной клетки от 29.08.2019 очаговые и инфильтративные тени не определяются. Тень сердца широко прилежит к диафрагме, КТИ 0,55. Видна тень вилочковой железы. Синусы свободны. Контуры диафрагмы четкие, ровные.

При бактериологическом исследовании крови на стерильность от 30.08.19: рост микрофлоры не выявлен. При бактериологическом исследовании мазка с поверхности язвы от 30.08.19: рост микрофлоры не выявлен. РПГА с шигеллезными, комплексным сальмонеллезным, иерсиниозными и псевдотуберкулезным диагностикумом от 02.09.2019 — отрицательна.

В биохимическом анализе крови от 30.08.2019 отмечалось незначительное повышение содержания С-реактивного белка (9,6 мг/л при норме до 8,2 г/л), IgA (0,65 при норме 0,1—0,4 г/л) и IgM (2,05 при норме 0,4—0,8 г/л).

В анализах мочи от 29.08.2019 и 07.09.2019 — без патологических изменений.

Диагноз был подтвержден выявлением anti-Francisella tularensis в РПГА в титре >1:320 (>1:100 условно-диагностический титр у невакцинированных лиц) от 30.08.2019.

Установлен клинический диагноз: А21.0 Туляремия, ульцерогландулярная форма, средней степени тяжести.

Продолжено проводимое лечение.

По данным УЗ-исследования лимфатических узлов паховых областей от 02.09.19, выполненного на 22-й день заболевания: справа и слева определяются множественные лимфатические узлы, обычной эхоструктуры, с четкими и ровными контурами, не спаянные между собой и окружающими тканями, расположенные по цепочке, максимальным размером справа 5 x 2,5 мм, слева — 14 x 4 мм, без признаков абсцедирования.

По данным лабораторных исследований регистрировалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности лейкоцитоза, снижения СОЭ (табл. 1.).

Антибактериальная терапия амикацином проводилась в течение 10 дней. На фоне проводимого лечения наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде нормализации температуры тела (нормотермия с вечера 30.08.2019), угасания симптомов интоксикации, сокращения размеров язвы с ее эпителизацией (рис. 2).

По завершению антибактериального лечения ребенок выписан домой, рекомендовано диспансерное наблюдение реконвалесцента туляремии по месту жительства.

Заключение

Таким образом, туляремия у ребенка, протекавшая в ульцерогландулярной форме, была заподозрена на 18-й день заболевания на основании эпидемиологического анамнеза (возможный укус насекомого), характерной клинической картины (упорная лихорадка, своеобразный первичный аффект) и подтверждена обнаружением специфических антител в сыворотке крови. Этиотропная терапия эффективным в отношении *Francisella tularensis* препаратом (группы аминогликозидов — амикацином) привела к быстрому улучшению общего состояния и обратному развитию местного процесса.

При обращении больных с описанной выше клинической симптоматикой все заинтересованные специалисты (педиатры, инфекционисты, дерматологи, хирурги) должны учитывать возможность наличия у пациентов заболевания туляремии.

Литература:

1. Cieślak P., Knap J., Bielawska-Drózd A. *Francisella tularensis* — review. *Post. Mikrobiol.* 2018; 57(1): 58—67. (In Polish)
2. СП 3.1.7.2642-10 Профилактика туляремии. СП 3.1.7.2642-10. Профилактика туляремии. Санитарные правила. 2010. SP 3.1.7.2642-10. Prevention of tularemia. Sanitary regulations. 2010. (In Russ.)
3. Formińska K., Zasada A. A. *Francisella tularensis* — podstępny patogen. *Post. Mikrobiol.* 2017; 56(2): 187—195. (In Polish).

4. Celli J., Zahrt T.C. Mechanisms of *Francisella tularensis* Intracellular Pathogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2013; 3(4): a010314.
5. Мещерякова И.С., Добровольский А.А., Демидова Т.Н., Трансмиссивная эпидемическая вспышка туляремии в г. Ханты-Мансийске в 2013 году. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2014; 5(78): 14—20.
Meshcheryakova I.S., Dobrovolsky A.A., Demidova T.N., Transmissible epidemic outbreak of tularemia in the city of Khanty-Mansiysk in 2013. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika.* 2014; 5 (78): 14—20. (In Russ.)
6. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации
http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php
Information on infectious and parasitic diseases in the Russian Federation
http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php (In Russ.)

Информация о соавторах:

Чуелов Сергей Борисович (S.B. Chyelov), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Российская Детская Клиническая Больница, Москва; rosann@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6737-4184>

Корсунский Анатолий Александрович (A. A. Korsunskiy), д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1201-0073>

Кашенко Ольга Александровна (O. A. Kaschenko), заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3169-6691>

Любезнова Ирина Геннадьевна (I. G. Lyubeznova), врач-инфекционист, заведующий 9 инфекционным отделением ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7807-880X>

Атапина Анастасия Евгеньевна (A. Y. Atapina), врач-педиатр 9 инфекционного отделения ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5450-2677>

Долгушина Ольга Анатольевна (O. A. Dalgushina), врач-педиатр, заведующий 2 приемным инфекционным отделением ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8169-8230>

Тебенков Александр Валентинович (A.V. Tebenkov), заместитель главного врача по инфекционным заболеваниям ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2276-4592>

Шамшева Ольга Васильевна (Olga Shamsheva), д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Статья поступила 15.09.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported

Каковы специфические профессиональные права врача?

Кондратьев Ф.В.

Научная рецензия на книгу А.А. Понкиной и И.В. Понкина «Права врачей» (второе издание, 2019 год, Москва, издательство ГЭОТАР-Медиа, 192 стр.)*

Униженные и оскорблённые врачи — это сегодня (и уже длительное время) данность в нашей стране, и это настоящая беда России. Это влечёт ускоренное профессиональное выгорание одних врачей с утратой ими медико-деонтологических убеждений, уход профессионалов из медицинской профессии в другие сферы (в органы власти или политику, в фармацевтику или в иной бизнес), отъезд многих других профессионалов за рубеж. Причем из тех, кто уехал, далеко не все потянулись за «длинным рублём» (или долларом), многие говорили: «я устал от того, что у меня на операционном столе умирает очередной пациент, которого, я твёрдо знаю, я мог бы спасти, но у меня нет даже минимально необходимых оборудования и лекарственного обеспечения». Как и у кого повернется язык их попрекнуть, кто сможет кинуть в них — уехавших от беспросветности — камень? А последних лет откровенные дурные реформы здравоохранения ещё только ухудшили ситуацию, хотя и закуплена дорогостоящая техника в больших количествах, и выкрашены фасады зданий. Многие эмигрировавшие врачи, нашедшие за границей себе работу по профессии, мотивировали необходимость покинуть внеправовое (для врачей) пространство и попасть туда, где работают законы — законы, создающие не только обязанности и кары для врачей, но и их права — не три-пять для «проформы и красоты», но полный объем прав врачей во всём многообразии и разнообразии таковых.

Тема прав врачей, особенно профессиональных их прав, сегодня актуальна и востребована более чем когда-либо.

Наконец-то в России увидело свет серьёзное правоведческое исследование, действительно посвящённое конкретно и именно правам врачей. Кроме этого издания в стране не выходило более ничего в этом тематическом горизонте, если не считать первого издания этой монографии 2016 года (понятно, тех же авторов)** и вышедшую уже позже, но весьма слабую книгу «Защита прав врачей: практикум по тактике»***, написанную врачами для врачей (тогда как нужны написанные для врачей правоведками — специалистами по медицинскому праву, даже нет, не так — а скрупулёзно отработанные высокого уровня профессионалами в медицинском праве, особенно в том, что касается профессиональных прав врачей).

Книга А.А. Понкиной и И.В. Понкина — это как раз то, что было столь необходимо. Заметим, что научно-теоретическое и научно-практическое качество этой книги — много выше, чем мы можем себе позволить в настоящей формальной рецензии.

Глава 1 книги А.А. Понкиной и И.В. Понкина охватывает вопросы понятия, онтологии и природы прав врачей. Тщательно исследованы нормативные источники прав врачей — нормативные правовые акты государства (на примере России и целого ряда зарубежных государств), документы саморегулирования (т.н. *lex biomedica*), международные правовые акты.

Глава 2 даёт таксономию и детальное описание общего объёма прав врачей, с разнесением по массивам профессиональных прав врачей, трудовых, социальных и пенсионных прав врачей. Исследовано и объяснено право на получение для себя и своих близких родственников медицинской помощи и медицинских услуг в необходимом объёме и приоритетно (вне очереди) в медицинской организации по месту своей работы, а также на основе межучрежденческих договоренностей в других специализированных медицинских организациях, а также право на охрану и защиту жизни и здоровья от вредных факторов в процессе осуществления профессиональной деятельности и в связи с осуществлением такой деятельности.

* Понкина А.А., Понкин И.В. Права врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 120 с.

** Понкина А.А., Понкин И.В. Права врачей. Издание 2-е, дополн. и перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 192 с. ISBN 978-5-9704-5082-6.

*** Защита прав врачей: практикум по тактике / Отв. ред.: И.О. Печерей / Национальная медицинская палата. — М., 2018. — 121 с.

Глава 3 является наиболее ценной и уникальной, будучи посвящённой вопросам природы, содержания и гарантий ряда значимых профессиональных прав врачей (больше в российской научной сфере, кроме как в этом издании, прочесть об этих правах и нечего, и негде), в их числе:

— право спасти жизнь, возвращать (восстанавливать) или в определенной мере компенсировать частично утраченное или нарушенное здоровье человека;

— право на профессиональную врачебную автономию;

— право на обоснованный отказ от оказания конкретной медицинской помощи или конкретных медицинских услуг, от участия в осуществлении конкретных медицинских вмешательств и иных действий в установленных, оговоренных или допускаемых случаях;

— право на обоснованный отказ от ведения конкретного пациента;

— право на использование медицинских изображений в профессиональных целях;

— право на надлежащее отношение со стороны своих коллег-врачей;

— право на объективную профессиональную оценку своих действий в конкретном клиническом случае (независимо от судебных или административных процедур и/или параллельно к таковым) другими врачами-экспертами;

— право на профессиональную помощь со стороны своих коллег-врачей в сложных клинических случаях;

— право осуществлять медицинскую практику в интересах пациентов, а не работодателей (администрации медицинской организации), страховых компаний или иных третьих лиц;

— право на личную безопасность, охрану жизни и здоровья в связи с осуществлением профессиональной врачебной деятельности;

— право на квалифицированную юридическую помощь, поддержку и защиту.

Глава 4 посвящена гарантиям прав врачей в условиях войн и вооруженных конфликтов.

Из недостатков можно было бы выделить отсутствие в книге описания и разъяснения столь важного (особенно в условиях излишней ретивости следственных органов сегодня) и столь ожидаемого в этой книге такого права врача, как право на совершение определённых рискованных действий, обусловленных сложностью диагностической и/или терапевтической ситуации, угрожающей гибелью пациента или непоправимыми последствиями для его здоровья, и реализуемых в интересах пациента, — можно было бы, если бы авторы не дополнили эту книгу новой своей статьёй как раз об этом праве****.

«Я воздерживаюсь от выдачи новому изданию охранной и рекомендательной грамоты. Что есть дурного в книге, ею не будет оправдано или прикрыто; что есть в ней хорошего, само проложит себе путь», — писал Рудольф фон Иеринг*****.

Следуя этому подходу, мы не станем хвалить данную книгу. Читатели сами разберутся. Единственно, заметим, что авторы, представив отличнейшую работу высочайшего качества, сделали поистине царский подарок всему российскому врачебному сообществу, которое это издание, полагаем, зачитает до дыр.

Информация об авторе:

Кондратьев Фёдор Викторович (Fedor Kondratyev), доктор медицинских наук, профессор, судебно-психиатрический эксперт высшей квалификационной категории, Заслуженный врач Российской Федерации; fvkondr33@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3079-3916>

**** Понкин И.В., Понкина А.А. Право врача на принятие рискованного решения в сложной клинической ситуации // Нравственные императивы в праве. — 2019. — № 3. — С. 3—15.

***** Иеринг, фон Р. Из предисловия ко 2-му изданию // Иеринг, фон Р. Дух римского права на различных ступенях его развития. Часть первая. — С.-Петербург, 1875. — С. iii.