

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
В. А. Анохин — д.м.н., профессор, Казань
В. Ф. Баликин — д.м.н., профессор, Иваново
Р. Х. Бегайдарова — д.м.н., профессор, Караганда, Казахстан
С. М. Безроднова — д.м.н., профессор, Ставрополь
Б. М. Блохин — д.м.н., профессор, Москва
А. Г. Боковой — д.м.н., профессор, Москва
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel
А. В. Гордеев — д.м.н., профессор, Владивосток
А. В. Горелов — чл.- корр. акад. РАН, д.м.н., профессор, Москва
Л. И. Ильенко — д.м.н., профессор, Москва
Т. А. Даминов — академик АНРУ, д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
О. К. Киселевич — к.м.н., доцент, Москва
О. В. Кладова — д.м.н., профессор, Москва
А. А. Корсунский — д.м.н., профессор, Москва
Л. В. Крамарь — д.м.н., профессор, Волгоград
В. В. Краснов — д.м.н., профессор, Нижний Новгород
Л. А. Литяева — д.м.н., профессор, Оренбург
Ю. В. Лобзин — академик РАН, д.м.н., профессор, С.-Петербург
Л. Н. Мазанкова — д.м.н., профессор, Москва
Г. П. Мартынова — д.м.н., профессор, Красноярск

В. А. Матвеев — д.м.н., профессор, Витебск, Беларусь
Е. В. Михайлова — д.м.н., профессор, Саратов
О. В. Молочкова — к.м.н., доцент, Москва
В. П. Молочный — д.м.н., профессор, Хабаровск
Д. Ю. Овсянников — д.м.н., Москва
Н. В. Полунина — чл.- корр. акад. РАН, д.м.н., профессор, Москва
И. В. Полеско — д.м.н., профессор, Москва
М. С. Савенкова — д.м.н., профессор, Москва
И. Г. Ситников — д.м.н., профессор, Ярославль
Э. Н. Симованьян — д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону
Н. В. Скрипченко — д.м.н., профессор, С.-Петербург
В. Н. Тимченко — д.м.н., профессор, С.-Петербург
Л. Н. Туйчиев — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
В. Ф. Учайкин — академик РАН, д.м.н., профессор, Москва
Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор, Москва
Г. А. Харченко — д.м.н., профессор, Астрахань
Т. А. Чеботарева — д.м.н., профессор, Москва
С. Г. Чешик — 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 21.11.2019 г.

Тираж 3000 экз.

УДК 616.9-053.2

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Н. В. Каражас, Л. В. Феклисова, Т. А. Семененко, М. Н. Корниенко, Т. Н. Рыбалкина, Т. П. Готвянская, П. А. Веселовский, М. Ю. Лысенкова, В. В. Косенчук, Р. Е. Бошнян. Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России 5
- О. В. Молочкова, О. Б. Ковалев, О. В. Шамшева, Н. В. Соколова, А. А. Сахарова, Н. И. Крылатова, Е. В. Галеева, А. А. Корсунский, О. А. Кащенко. Бактериальные диареи у госпитализированных детей 12
- А. Б. Латыпов, Д. А. Валишин. ВИЧ-инфекция среди детского населения Республики Башкортостан 19
- С. А. Дракина, Н. К. Перевощикова, И. А. Селиверстов. Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных инфекций у детей младшего дошкольного возраста 25

Вакцинопрофилактика

- А. В. Дмитриев, Н. В. Федина, Т. Г. Ткаченко, Р. А. Гудков, В. И. Петрова, Т. А. Филимонова. Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования 32

В помощь практическому врачу

- В. Л. Розина, И. Г. Ситников, М. С. Бохонов. Изменение качества жизни пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С 38
- С. П. Кокорева, Н. В. Казарцева, В. Б. Котлова. Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусного менингита у детей 43
- Е. Г. Климовицкая, С. Н. Ешмолов, И. Г. Ситников. Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности сальмонеллёзов у детей на современном этапе 49
- А. А. Нафеев, Т. М. Бергельсон, А. А. Нафеева. Эпидемиологические черты иксодового клещевого боррелиоза у детей в Ульяновской области 53

Обзор литературы

- Н. В. Холоднова, Л. Н. Мазанкова, А. А. Вольтер, И. Е. Турина. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика 56

Случай из практики

- А. Л. Бондаренко, К. Г. Коробицын, Ю. П. Слобожанинова. Клинический случай микст инфекции вирусного гепатита Е и инфекционного мононуклеоза 64
- Л. У. Улуханова, Н. С. Карнаева, М. М. Яралиев, А. Г. Гаджимирзаева, С. Г. Агаева. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам 67
- Э. М. Симованьян, Е. Л. Гончарова, В. Б. Денисенко. Трудности диагностики столбняка у детей 70



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	V. A. Matveev — MD, Professor, Vitebsk, Belarus
V. A. Anokhin — MD, Professor, Kazan	E. V. Mikhailova — MD, Professor, Saratov
V. F. Balikin — MD, Professor, Ivanovo	O. V. Molochkova — PhD, Associate Professor, Moscow
R. Kh. Begaydarova — MD, Professor, Karaganda, Kazakhstan	V. P. Molochniy — MD, Professor, Khabarovsk
S. M. Bezrodnova — MD, Professor, Stavropol	D. Yu. Ovsyannikov — MD, Moscow
B. M. Blokhin — MD, Professor, Moscow	N. V. Polunina — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
A. G. Bokovoy — MD, Professor, Moscow	I. V. Polesko — MD, Professor, Moscow
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel	M. S. Savenkova — MD, Professor, Moscow
A. V. Gordeets — MD, Professor, Vladivostok	I. G. Sitnikov — MD, Professor, Yaroslavl
A. V. Gorelov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow	E. N. Simovanyan — MD, Professor, Rostov-on-Don
L. I. Iliencko — MD, Professor, Moscow	N. V. Scripchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
T. A. Daminov — Academician of the ASRU, MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan	V. N. Timchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
O. K. Kiselevich — PhD, Associate Professor, Moscow	L. N. Tychiev — MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan
O. V. Kladova — 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
G. P. Martynova — MD, Professor, Krasnoyarsk	

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 21.11.2019

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- N. V. Karazhas, L. V. Feklisova, T. A. Semenenko, M. N. Kornienko, T. N. Rybalkina, T. P. Gotvyanskaya, P. A. Veselovsky, M. Y. Lysenkova, V. V. Kosenchuk, R. E. Boshyan. Identification of markers of opportunistic infections in frequently ill children in the North-Eastern regions of Russia 5
- O. V. Molochkova, O. B. Kovalev, O. V. Shamsheva, N. V. Sokolova, A. A. Sakharova, N. I. Krylatova, E. V. Galeeva, A. A. Korsunskiy, O. A. Kashchenko. Bacterial diarrhea in hospitalized children 12
- A. B. Latypov, D. A. Valishin. HIV infection among child population of the Republic of Bashkortostan 19
- S. A. Drakina, N. K. Perevoschikova, I. A. Seliverstov. The effectiveness of the use of the drug recombinant interferon alfa-2b for the prevention of acute respiratory infections in preschool children 25

VACCINATION

- A. V. Dmitriev, N. V. Fedina, T. G. Tkachenko, R. A. Gudkov, V. I. Petrova, T. A. Filimonova. Adherence to vaccination for various populations: survey results 32

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- V. L. Rozina, I. G. Sitnikov, M. S. Bohonov. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C during combined antiviral therapy 38
- S. P. Kokoreva, N. V. Kazartseva, V. B. Kotlova. The evolution of clinical and laboratory features enteroviral meningitis in children 43
- E. G. Klimovitskaya, S. N. Eshmolov, I. G. Sitnikov. Clinical, epidemiological and laboratory features of Salmonellosis in children at the present stage 49
- A. A. Nafeyev, T. M. Bergelson, A. A. Nafeyeva. Epidemiological features of Ixodic tick-borne Borreliosis in children in the Ulyanovsk region 53

REVIEW OF THE LITERATURE

- N. V. Kholodnova, L. N. Mazankova, A. A. Volter, I. E. Turina. The modern view of congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention 56

CASE REPORT

- A. L. Bondarenko, K. G. Korobicyn, Yu. P. Slobozhaninova. Clinical case of mixed infection of Viral hepatitis E and Infectious mononucleosis 64
- L. U. Ulukhanova, N. S. Karnayeva, M. M. Yarialiev, A. G. Gadzhimirzaeva, S. G. Agaeva. Clinical case of encephalitis with antibodies to NMDA receptors 67
- E. M. Simovanyan, E. L. Goncharova, V. B. Denisenko. Tetanus is a difficult diagnosis in children 70

Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России

¹Н. В. КАРАЖАС, ³Л. В. ФЕКЛИСОВА, ¹Т. А. СЕМЕНЕНКО, ¹М. Н. КОРНИЕНКО, ¹Т. Н. РЫБАЛКИНА, ¹Т. П. ГОТВЯНСКАЯ, ¹П. А. ВЕСЕЛОВСКИЙ, ¹М. Ю. ЛЫСЕНКОВА, ^{1,2}В. В. КОСЕНЧУК, ^{1,2}Р. Е. БОШЬЯН

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

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

³ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Исследование посвящено клиническому обследованию часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России и лабораторному выявлению у них маркеров герпесвирусных инфекций, а также пневмоцистоза и установлению взаимосвязи с их иммунным статусом.

Обследовано 62 ребенка в возрасте 8–15 лет. Были исследованы образцы сывороток и клеток крови, мокроты на маркеры герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза методом ИФА, непрямой реакции иммунофлюоресценции и быстрым культуральным методом. Оценку состояния гуморального иммунитета и определение содержания циркулирующих иммунных комплексов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа и иммунного турбодиметрического анализа.

В исследовании показана этиологическая роль герпесвирусов. Активная инфекция (острая, реактивация) была обусловлена в 9,7% случаев ВПГ-1,2, в 12,9% — ВЭБ, в 6,5% — ЦМВ, в 19,4% — ВГЧ-6. На это указывает и большое количество реконвалесцентов: с ВЭБИ — 40,3%, ВПГИ — 27,4%, ВГЧИ-6 — 8,1%, ЦМВИ — 4,8%. Также у значительного количества детей была обнаружена и латентная форма. Образование ЦИК является физиологическим механизмом защиты организма, а их избыточное накопление свидетельствует о развитии воспалительных процессов и аутоиммунных заболеваний. Повышение ЦИК отмечено преимущественно у лиц с латентной формой инфекции: при ВПГИ — 29,4%; ВГЧИ-6 — 20,8%; ЦМВИ — 16,7% и ВЭБИ — 11,9%. Важно отметить, что почти в половине случаев повышение уровня ЦИК происходило одновременно с увеличением концентрации общего IgE. Обследование детей на пневмоцистоз показало, что среди них преобладали носители — 11,3%, у которых в мокроте были выявлены пневмоцисты. Надо отметить, что у одного ребенка была обнаружена микст-инфекция с реактивированной ЦМВИ. Острая инфекция была диагностирована только у 6,4% обследованных.

Ключевые слова: часто болеющие дети, оппортунистические инфекции, герпесвирусы, пневмоцисты, циркулирующие иммунные комплексы

Identification of markers of opportunistic infections in frequently ill children in the North-Eastern regions of Russia

¹N. V. Karazhas, ³L. V. Feklisova, ¹T. A. Semenenko, ¹M. N. Kornienko, ¹T. N. Rybalkina, ¹T. P. Gotvyanskaya, ¹P. A. Veselovsky, ¹M. Y. Lysenkova, ^{1,2}V. V. Kosenchuk, ^{1,2}R. E. Boshyan

¹National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamalei, Ministry of Health of Russia, Moscow

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

³MONIKI named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

The study is devoted to the clinical examination of frequently ill children in the North-Eastern regions of Russia and the laboratory detection of markers of herpesvirus infections, as well as pneumocystosis and the establishment of the relationship with their immune status.

62 children aged 8–15 years were examined. Samples of serum and blood cells, sputum on markers of herpesvirus infections and pneumocystosis by ELISA, indirect immunofluorescence reaction and rapid culture method were studied. Assessment of humoral immunity and determination of circulating immune complexes was performed by solid-phase enzyme immunoassay and immune turbidimetric analysis.

The study shows the etiological role of herpesviruses. Active infection (acute, reactivation) was caused in 9.7% of cases of HSV-1,2, 12.9% — EBV, 6.5% — CMV, 19.4% — HHV-6. This is indicated by a large number of convalescents: with EBVI — 40.3%, HSVI — 27.4%, HHVI-6 — 8.1%, CMVI — 4.8%. Also, a significant number of children were found and latent form. The formation of the circulating immune complexes (CIC) is a physiological mechanism of protection of the body, and their excessive accumulation indicates the development of inflammatory processes and autoimmune diseases. In the increase in CIC observed mainly in individuals with latent infection: HSVI — 29.4%; HHVI-6 — 20.8%; CMVI — 16.7%, EBVI — 11.9%. It is important to note that in almost half of the cases the increase in CIC level occurred simultaneously with the increase in the concentration of total IgE. A survey of children on Pneumocystis showed that among them, dominated native — 11.3%, in which the sputum was identified pneumocystis. It should be noted that one child was found mixed infection with reactivated CMVI. Acute infection was diagnosed only in 6.4% of the patients.

Keywords: frequently ill children, opportunistic infections, herpesviruses, pneumocysts, circulating immune complexes

Для цитирования: Н.В. Каражас, Л.В. Феклисова, Т.А. Семенов, М.Н. Корниенко, Т.Н. Рыбалкина, Т.П. Готвянская, П.А. Веселовский, М.Ю. Лысенкова, В.В. Косенчук, Р.Е. Бошнян. Выявление маркеров оппортунистических инфекций у часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России. Детские инфекции. 2019; 18(4):5-11 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-5-11>

For citation: N.V. Karazhas, L.V. Feklisova, T.A. Semenenko, M.N. Kornienko, T.N. Rybalkina, T.P. Gotvyanskaya, P.A. Veselovsky, M.Yu. Lysenkova, V.V. Kosenchuk, R.E. Boshyan. Identification of markers of opportunistic infections in frequently ill children in the North-Eastern regions of Russia. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):5-11 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-5-11>

Контактная информация: Каражас Наталия Владимировна (Natalia Karazhas), д.б.н., профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия; MD, Professor, The Head of the Laboratory of epidemiology of opportunistic infections of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamalei, Ministry of Health of Russia, Moscow; karazhas@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3840-963X>

В последние годы наблюдается рост количества патологических состояний детей, связанных с инфекционными (в том числе вирусными), аллергическими и хроническими заболеваниями. Проблема инфек-

ционно-воспалительных процессов у детей обусловлена незрелостью иммунной системы, которая окончательно формируется к 7—10 годам жизни [1, 2].

В развитии респираторных заболеваний большое значение имеют эпидемиологические, социальные и неблагоприятные экологические условия жизни. Дети школьного возраста чаще контактируют между собой и с источниками инфекции, что способствует увеличению числа часто болеющих детей (ЧБД) острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), осложняющимися бронхитами, пневмониями [3—5].

В структуре заболеваний детей из группы ЧБД особое место занимают герпесвирусные инфекции (ГВИ). За последние 10—15 лет увеличилось число пациентов, страдающих рецидивирующими герпесвирусными инфекциями, что связано с общей закономерностью снижения общей резистентности в популяции. Активный инфекционный процесс у детей с рецидивирующими острыми респираторными инфекциями, инициированными герпесвирусной инфекцией, наблюдался более чем в 50% случаев, при этом у 43% больных была выявлена герпесвирусная микст-инфекция [6]. О значимости ГВИ для формирования группы ЧБД говорят высокие показатели длительности, частоты и количества осложнений у инфицированных герпесвирусами (ГВ) часто болеющих детей по сравнению с неинфицированными или эпизодически болеющими ОРВИ [4].

Вирусы этого семейства обладают свойством вызывать значительные нарушения в иммунном статусе макроорганизма с развитием тяжелых, генерализованных форм и летальных исходов [7]. Количественное содержание иммуноглобулинов является основным показателем гуморального компонента адаптивного иммунитета, что необходимо для оценки функциональной активности иммунной системы, диагностики патологических нарушений [8—10]. Особую значимость изучение гуморального звена иммунитета имеет в плане оценки состояния здоровья у ЧБД, т.к. выявление нарушений является основанием для назначения иммунокорригирующих препаратов.

Целью данного исследования является клиническое обследование часто болеющих детей Северо-Восточных регионов России и лабораторное выявление у них маркеров герпесвирусных инфекций (инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1,2 типа (ВПГИ), Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ВЭБИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧИ-6), а также пневмоцистоза и установление взаимосвязи с состоянием гуморального иммунитета.

Материалы и методы исследования

Проведено клинко-лабораторное обследование 62 часто болеющих детей (из них 20 человек из

детских домов) — 29 мальчиков и 33 девочек. Возраст обследованных составлял 8—15 лет, с преобладанием 10—12-летних детей и усредненным показателем $11,4 \pm 1,4$ года. Были исследованы образцы сывороток и клеток крови, мокроты, полученные от детей из Северо-Восточных регионов России (Бурятия, Абакан, Кемерово, Чита, Владивосток, Красноярский край, Хабаровский край). Информированное согласие во всех историях болезней вклеено.

Для выяснения этиологического диагноза частых (более 4—6 раз в год) инфекционных заболеваний или осложнений у детей, приведших к включению их в группу ЧБД, проводили исследования на маркеры ГВИ и пневмоцистоза. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотках крови определяли антитела классов IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусу герпеса человека шестого типа (ВГЧ-6) и пневмоцисте; методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) исследовали клетки крови, мокроту на наличие указанных возбудителей и их антигенов. Для выявления ранних антигенов герпесвирусов (ЦМВ и ВГЧ-6) или репродукции вируса (ВПГ и ВЭБ) применяли быстрый культуральный метод (БКМ) — «золотой стандарт» на клетках Vero и М-19. Все образцы сывороток крови на маркеры ГВИ были исследованы с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) за исключением IgM к ВГЧ-6 (набор реагентов «Euroimmun AG», Германия). Антитела класса IgM и IgG к пневмоцисте определяли с помощью Набора реагентов «ПневмоцистоСтрип» производства ФГБУ «НИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал Медгамал, Россия. Различные формы пневмоциста выявляли в мокроте, используя Наборы «ПневмоцистоФлюоАГдиагностика» того же производства.

Оценку гуморального иммунитета проводили с помощью наборов фирмы ООО «Хема» (Россия) для количественного определения концентрации общих IgA, IgM, IgG, IgE методом твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов выполнен в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к диагностическим системам. Определение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили с использованием диагностических наборов ООО «Хема» методом иммунного турбидиметрического анализа.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы — Microsoft Excel. Сравнение средних значений в группах проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ соматической патологии, представленной в направляющей документации, показал, что у обследованных детей в равных долях (по 19,0%) наблюдались болезни глаз и объединенная группа нервно-психических расстройств (ВСД, РЭП, логоневроз). Нужно отметить, что были указаны и другие патологии: дисфункция желчевыводящих путей — 15,8%, эндокринопатия — 9,5%, желудочно-кишечного тракта — 9,5%, аллергические проявления — 4,7%, бронхиальная астма — 4,7%, тубинфицированность — 3,1% (рис. 1).

Особенности наблюдаемого контингента потребовали уточнения сведений о наличии воспалительного процесса верхних дыхательных путей у детей при поступлении, что обусловило обязательное введение осмотра ЛОР-врача и сбора дополнительных сведений о перенесении ОРЗ в предшествовавшем году. В соответствии с обследованием ЛОР-врачом, установлен хронический тонзиллит — 31,7%, аденоидит — 15,8%, фарингит — 20,6%, хронический отит — 4,7%, гайморит — 4,7%. Кроме того, следует также учесть отмеченную бронхиальную астму, обструктивный бронхит и тубинфицированность, а также перенесенный коклюш. Поэтому при направляющей оценке «клинически здоровый ребенок» ЛОР-врачом в 71,4% назначено полоскание, орошение и ингаляция. Все отмеченное свидетельствовало о недооценке состояния носо- и ротоглотки.

Указанные патологии могли способствовать манифестации проявлений катарально-респираторного синдрома, а также обострению сопутствующих соматических заболеваний. Все это обусловило необходимость проведения исследований функциональной активности иммунной системы этих детей и выявления у них маркеров оппортунистических инфекций (ОИ).

В лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России был разработан и внедрен в практику алгоритм диагностики герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза, позволяющий своевременно выявлять и определять активную или латентную инфекцию [11]. Согласно данному алгоритму к активной инфекции отнесены:

— острая инфекция (возможно первичная) характеризуется только выявлением изолированных антител класса IgM, или сочетанным выявлением антител класса IgM и IgG, или сочетанным выявлением антител класса IgM с антигенами (НРИФ) и/или ДНК (ПЦР) возбудителя, а также сочетанным выявлением антител класса IgM и IgG с возбудителем в НРИФ или ДНК в ПЦР;

— реактивация — в начале инфекционного процесса чаще определяют ДНК или антигены возбудителя в клетках крови, в разгар реактивации — в сыворотке

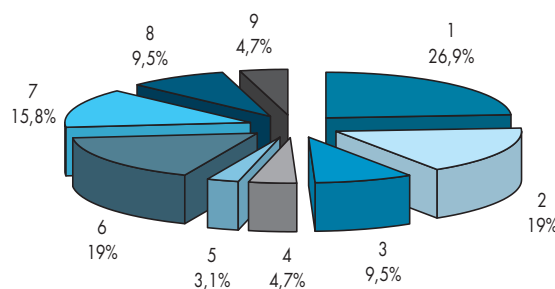


Рисунок 1. Состояние здоровья наблюдаемых школьников
Figure 1. The condition of the observed schoolchildren

- 1 — Заболевания опорно-двигательного аппарата/Diseases of the musculoskeletal system;
- 2 — Группа нервно-психических расстройств/Group of neuropsychiatric disorders;
- 3 — Эндокринопатия/Endocrinopathy;
- 4 — Аллергические проявления/Allergic symptoms;
- 5 — Тубинфицированность/TB-contamination;
- 6 — Болезни глаз/Eye disease;
- 7 — Дисфункция желчевыводящих путей/Biliary dysfunction;
- 8 — Дисфункция желудочно-кишечного тракта/Dysfunction of the gastrointestinal tract;
- 9 — Бронхиальная астма/Bronchial asthma

крови выявляют антитела класса IgG в диагностической сероконверсии (4-х кратное нарастание диагностического титра) в сочетании с обнаружением в клетках крови ДНК или антигенов возбудителя;

— реконвалесценция — завершение острого периода заболевания или стадии реактивации — характеризуется определением антител класса IgG в диагностической сероконверсии.

На латентную инфекцию указывает:

— выявление антител в анамнестических титрах (ниже диагностического) — инфицирование без развития заболевания;

— выявление антител класса IgG в диагностическом титре, но не превышающем диагностическую сероконверсию — перенесенная ранее инфекция;

— обнаружение самого возбудителя, его антигенов или ДНК в слюне, моче говорит о носительстве.

Суммарное выявление как активных, так и латентных форм ОИ позволяет судить об уровне инфицированности обследуемых.

Так, процент выявления ГВ-инфекций в исследуемых группах был высоким (табл. 1). В 62,9% были обнаружены маркеры ВПГИ и ВГЧИ-6; ЦМВ-инфекция была установлена у 77,4% обследованных. Наиболее часто выявляли ВЭБИ (90,3%). Следует отметить, что каких-либо маркеров инфекции, вызванной ВПГ-2, у детей выявлено не было. Все маркеры ВПГИ были обусловлены ВПГ-1.

Группу с активной инфекцией составляли дети с острой инфекцией и ее реактивацией. Всего активная инфекция подтверждена лабораторно у 5 (8,1%) пациентов с ВПГИ, у 6 (9,7%) — с ВЭБИ, у 3 (4,8%) — с ЦМВИ. Наибольшее количество выявленных случаев было представлено ВГЧИ-6 — 10 (16,1%).

Таблица 1. Выявление маркеров герпесвирусных инфекций у обследованных детей (n = 62)
Table 1. Detection of markers of herpesvirus infections in examined children (n = 62)

Инфекция/ Infection	Стадии заболевания/Stages of disease																Итого с маркерами/ Total with infection markers	
	Активная/Active						Реконвалес- ценция/ Recon- valescence	Латентная/ Latent										
	Острая/ Acute		Реактивация/ Reactivation		Итого/ Total			Инфициро- вание без клинических симптомов/ Infection without clinical symptoms		Давно перенесенная инфекция/ Long-term infection		Носи- тельство/ Carriage		Итого/ Total				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ВПГИ/HSV	2	3,2%	3	4,8%	5	8,1%	17	27,4%	0	0,0%	16	25,8%	1	1,6%	17	27,4%	39	62,9%
ВЭБИ/EBV	0	0,0%	6	9,7%	6	9,7%	25	40,3%	5	8,1%	18	29,0%	2	3,2%	25	40,3%	56	90,3%
ЦМВИ/CMV	0	0,0%	3	4,8%	3	4,8%	3	4,8%	23	37,1%	18	29,0%	1	1,6%	42	67,7%	48	77,4%
ВГЧИ-6/HHV-6	8	12,9%	2	3,2%	10	16,1%	5	8,1%	11	17,7%	11	17,7%	2	3,2%	24	38,7%	39	62,9%

Согласно полученным результатам лабораторных исследований, острая инфекция, вызванная ВПГ, была определена у 2-х человек (3,2%) и ВГЧИ-6 — у 8 (12,9%). Особое внимание обращает на себя то обстоятельство, что ВЭБИ и ЦМВИ в острой форме обнаружены у детей не были.

Количество случаев реактивации инфекций, вызванных герпесвирусами оказалось одинаковым для ВПГИ и ЦМВИ — по 3 пациента (4,8%). Нужно отметить, что ВЭБИ выделялась из равномерного распределения в этой группе, так как было выявлено в 2 раза больше случаев — 6 пациентов (9,7%). Реже всего определяли реактивацию ВГЧИ-6 (2 пациента — 3,2%).

Среди реконвалесцентов больше всего отмечено лиц с ВЭБИ — 25 (40,3%), затем следовала ВПГИ — 17 (27,4%) и ВГЧИ-6 — 5 (8,1%). ЦМВИ была обнаружена у наименьшего количества детей — 3 (4,8%).

В исследовании у значительного количества детей была обнаружена латентная инфекция, вызванная герпесвирусами. В эту группу входили как инфицированные без развития заболевания, так и дети с давно перенесенной инфекцией. Кроме того, школьники были обследованы на носительство указанных инфекций. Среди детей, инфицированных без развития заболевания, наибольшая группа была представлена инфекцией, вызванной ЦМВ (37,1%). Инфицированных ВГЧ-6 было практически в 2 раза меньше (17,7%), ВЭБ почти в 4 раза меньше, чем ЦМВ (8,1%); инфицированных ВПГ в данной группе не было. Среди обследованных детей носители герпесвирусов практически отсутствовали. Носителями ВПГ и ЦМВ были по одному ребенку, ВЭБ и ВГЧ-6 — по два. Всего с латентной инфекцией

было обнаружено: ЦМВИ — 67,7%, ВЭБИ — 40,3%, ВГЧИ-6 — 38,7%, ВПГИ — 27,4%.

Определение содержания иммуноглобулинов основных классов в образцах сывороток крови проводили у детей с активной формой заболевания (острая стадия и стадия реактивации), а также у лиц без клинических признаков герпетической инфекции (латентная форма).

Инфицирование ВПГ-1 было выявлено у 6 (9,7%) из всех обследованных детей, из которых у 2-х человек установлена острая форма заболевания с повышенными уровнями IgM ($6,3 \pm 0,15$ г/л при норме $0,7-3,7$ г/л; $p < 0,05$), а у 4-х детей — стадия реактивации с показателями IgM, равными $8,9 \pm 0,35$ г/л; $p < 0,01$. Содержание общего IgG было незначительным и отмечено лишь у 2-х человек. Для сравнения была выбрана группа детей с латентной формой заболевания ВПГ-1, которая составила 17 человек (27,4%) из общего числа обследованных лиц. В этой группе детей повышенное содержание общего IgM было выявлено у 14 человек ($5,2 \pm 0,5$ г/л; $p < 0,05$), что может быть свидетельством персистирующей инфекции. Содержание общего IgG, являющегося основным маркером вторичного иммунного ответа, было повышено ($18,4 \pm \pm 0,3$ при норме $8-16$ г/л) у 15 детей, что статистически недостоверно.

Активная форма заболевания, вызванного ВГЧ-6, была выявлена у 10 (16,1%) детей, из них у 8 человек — острая форма с повышением уровня общего IgM ($5,9 \pm \pm 0,6$ г/л; $p < 0,05$) и у 2-х детей — стадия реактивации ($7,2 \pm 0,25$ г/л; $p < 0,01$). Обращает на себя внимание тот факт, что среди 24 человек из группы с ла-

Таблица 2. Выявление маркеров пневмоцистной инфекции у обследованных детей
Table 2. Detection of markers of pneumocystic infection in examined children

Число обследованных/ the number of examined	Стадия заболевания/Stages of disease						Итого с маркерами/ Total with infection markers	
	Острая инфекция/ Acute infection		Латентная/ Latent					
			Носительство/ Carriage		Инфицирование без клинических симптомов/ Infection without clinical symptoms			
	n	%	n	%	n	%	n	%
62	4	6,4	7	11,3	2	3,2	13	21,0

тентной формой заболевания ВГЧ-6, повышение концентрации общих IgM отмечено у 21 ребенка (87,5% случаев). По всей видимости, речь может идти об иной острой инфекции, протекающей в бессимптомной форме.

Такая же закономерность отмечена и при заболеваниях, вызванных ЦМВ и ВЭБ. Максимальное число случаев повышения уровня общего IgM установлено при латентной форме заболевания: ЦМВИ — 38 из 42 детей (90,5%) и ВЭБИ — 23 из 25 детей (90,0%) с показателями общего IgM, равными $5,6 \pm 0,8$ г/л и $6,1 \pm 1,1$ г/л; $p < 0,05$. Содержание общего IgG было незначительно увеличено в 26,2% (ЦМВИ) и 20% (ВЭБИ) случаев у лиц с латентной формой инфекции.

Основываясь на результатах исследований, проведенных на иммуноферментных наборах фирмы ООО «Хема» в отношении общего IgE, использовали нормальные значения концентраций калибровочных проб для возрастной группы 10–15 лет (0–120 МЕ/мл). При ВПГИ-1 повышение уровня общего IgE отмечено у одного ребенка в острой стадии заболевания (512 МЕ/мл), у 6-х детей — в стадии реактивации (215–512 МЕ/мл) и у 5 из 17 детей — с латентной инфекцией (512 МЕ/мл и более 1000 МЕ/мл).

При других герпесвирусных заболеваниях повышение концентраций общего IgE отмечено только при латентных формах инфекции: ВГЧИ-6 — у 10 из 24 (41,7%), ЦМВИ — у 24 из 42 (57,1%) и ВЭБИ — у 11 из 25 (44,0%) детей со средними показателями 512 МЕ/мл и более 1000 МЕ/мл. Столь выраженное превышение значений верхней границы нормы концентрации общего IgE статистически достоверно ($p < 0,05$) и может являться маркером atopических IgE-зависимых заболеваний.

Несмотря на то, что образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) является физиологическим механизмом защиты организма, приводящему к удалению эндогенных и экзогенных антигенов, избыточное накопление ЦИК свидетельствует о развитии воспалительных процессов и аутоиммунных заболеваний. Повышение данного показателя отмечено преимущественно

в группах лиц с латентной формой инфекции: при ВПГИ — 29,4%; ВГЧИ-6 — 20,8%; ЦМВИ — 16,7% и ВЭБИ — 11,9%. Важно отметить, что практически в половине случаев повышение уровня ЦИК происходило одновременно с увеличением концентрации общего IgE [12].

Другим представителем ОИ был пневмоцистоз. Обследование школьников показало, что острая пневмоцистная инфекция была диагностирована у 4 человек, что составило 6,4% от всех обследованных (табл. 2). У этих детей были определены специфические антитела класса IgM, к тому же 2 человека из них имели и антитела класса IgG. Из 4 школьников с острым пневмоцистозом у двух в мокроте выделены цисты, при этом у одного из детей были найдены все маркеры пневмоцистной инфекции: специфические антитела классов IgM, IgG и пневмоцисты. Второй ребенок с выявленными цистами имел только специфические антитела класса IgM. Важно отметить, что один из детей с острым пневмоцистозом имел лабораторные признаки реактивации инфекции, вызванной ВПГ, а также острую инфекцию, вызванную ВГЧ-6.

Латентная инфекция в виде носительства была отмечена у 7 (11,3%) человек. У всех этих детей были определены в мокроте пневмоцисты, при том, что антител к пневмоцисте у них выявлено не было. Среди детей-носителей у одного была диагностирована микст-инфекция — реактивация ЦМВИ.

Латентная инфекция, обусловленная не только наличием цист, но и низким уровнем антител класса IgG была обнаружена у двух школьников (3,2%). Как было показано, у одного из них были выявлены антитела класса IgG и цисты в мокроте, а у другого только антитела класса IgG. У детей с латентной пневмоцистной инфекцией острых форм герпесвирусных инфекций лабораторно не установлено.

Заключение

Проведенные исследования показали, что отмеченная частота катаральных симптомов респираторного тракта у детей Северо-Восточного региона России при наличии у них разнообразной соматиче-

ской и другой патологии, в том числе аллергии, заболеваний ЖКТ и бронхиальной астмы свидетельствуют о снижении иммунной защиты и о наличии активных и латентных ОИ [13].

Было установлено, что процент выявления герпесвирусных инфекций в исследуемых группах был высоким. В 62,9% были обнаружены маркеры ВПГИ и ВГЧИ-6; ЦМВ-инфекция была установлена у 77,4% обследованных. Наиболее часто выявляли ВЭБИ (90,3%). Активная инфекция (острая инфекция и ее реактивация) была выявлена у 8,1% школьников с ВПГИ, у 9,7% — с ВЭБИ и у 4,8% — с ЦМВИ, но наибольшее количество случаев было обнаружено при ВГЧИ-6 — 16,1%. Достаточно большое количество реконвалесцентов найдено среди детей с ВЭБИ — 40,3% и с ВПГИ — 27,4%. Латентная инфекция была выявлена у значительного количества детей, которая при определенных обстоятельствах может перейти в активную форму.

У ЧБД с маркерами ГВИ значительно чаще отмечали повышение концентрации общего IgM, чем уровней общих неспецифических IgA и IgG. Наибольшее число случаев повышения показателей общего IgM наблюдали в группе детей с латентной формой заболевания, что свидетельствует о недавнем инфицировании не только вирусом герпеса, но, вероятно, и участии других этиологических агентов, связанных с вирусно-бактериальными, микоплазменными или др. возбудителями инфекционных заболеваний.

При рецидивах заболевания антитела к вирусам герпеса не только не предохраняют от обострения заболевания, но играют парадоксальную роль, участвуя в формировании патологических иммунных комплексов или в развитии аллергических реакций, о чем свидетельствуют повышенные уровни общего IgE и ЦИК. Оценка гуморального иммунитета (общих IgA, IgM, IgG, IgE и ЦИК) в сыворотке крови является скрининговым показателем иммунодефицитных и аутоиммунных состояний.

Обследование школьников на пневмоцистоз показало, что острая инфекция была диагностирована только у 6,4%. Среди детей с латентной инфекцией преобладали носители — 11,3%, у которых в мокроте были выявлены пневмоцисты. Надо отметить, что у одного ребенка была обнаружена микст-инфекция с реактивированной ЦМВИ.

Таким образом, проведенные исследования среди ЧБД Северо-Восточного региона показали необходимость проведения лабораторного контроля за часто болеющими детьми с целью выявления случаев ОИ в детских коллективах для проведения своевременной профилактики активации этих инфекций, а в случае заболевания — для назначения адекватного лечения.

Литература/References:

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: Саратовский университет, 1986:183.
Albickiy V.Y., Baranov A.A. Frequently ill children. Clinical and social aspects. Ways of healing. Saratov: Saratovskij universitet, 1986: 183. (In Russ.)
2. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. М.: МАКС Пресс, 2008:144.
Bokovoj A.G. Herpesvirus infections in children. Moscow: MAKS Press, 2008:144. (In Russ.)
3. Резолюция X конгресса детских инфекционистов России. Детские инфекции. 2012; 11(1):4.
Resolution of the 10th Congress of Pediatric Infectiologists of Russia. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2012; 11(1):4. (In Russ.)
4. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Шамшева О.В., Учайкин В.Ф., Молочкова О.В., Новосад Е.В., Лебедева Т.М., Симонова Е.В. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. Педиатрия. 2017, 96 (4): 42–47.
Kharlamova F.S., Egorova N.Y., Shamsheva O.V., Uchajkin V.F., Molochkova O.V., Novosad E.V., Lebedeva T.M., Simonova E.V. The role of herpesvirus infection of types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatriya*. 2017, 96 (4):42–47. (In Russ.)
5. Шамшева О.В., Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Новосад Е.В., Симонова Е.В., Лебедева Т.М., Гусева Н.А. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ. Детские инфекции. 2017; 16(2):5–12.
Shamsheva O.V., Kharlamova F.S., Egorova N.Y., Molochkova O.V., Novosad E.V., Simonova E.V., Lebedeva T.M., Guseva N.A. The results of long-term study of herpesvirus infection at the department of infectious diseases in children of Russian National Research Medical University. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(2): 5–12. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12>
6. Юлиш Е.И., Галецкая С.Г., Баличенцева И.В., Ярошенко С.Я. и др. Этиопатогенетическая терапия рекуррентных респираторных заболеваний у детей раннего возраста при различном течении герпесвирусных инфекций: Методические рекомендации. Донецк, 2010:52.
Yulish E.I., Galeckaya S.G., Balichenceva I.V., Yaroshenko S.Y. Etiopathogenetic therapy of recurrent respiratory diseases in young children with a different course of herpes virus infections: Guidelines. Donetsk, 2010:52. (In Russ.)
7. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М: Медицина, 2010: 752.
Haitov R.M., Ignateva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Norm and pathology. Moscow: Medicine, 2010: 752. (In Russ.)
8. Зайчик А.Ш., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013; 11(2): 3–16.
Zajchik A.SH., Poletaev A.B., Churilov L.P. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. 2013; 11(2): 3–16. (In Russ.)
9. Юлиш Е.И., Баличенцева И.В., Висягин В.Б., Кривуцев Б.И. и др. Метод дифференцированного подхода к лечению и реабилитации часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей при различном течении герпесвирусных инфек-

- ций. Здоровье ребенка. 2010; 1:20–29.
- Ylish E.I., Balichenceva I.V., Visyagin V.B., Krivushchev B.I. The method of a differentiated approach to the treatment and rehabilitation of children who are often and for a long time suffering from respiratory diseases with a different course of herpes virus infections. *Zdorov'e Rebenka*. 2010; 1: 0–29. (In Russ.)]
10. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. СПб, 2006:96.
Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsov M.G. Herpes virus infection: Guidelines for doctors. St. Petersburg, 2006:96. (In Russ.)
 11. 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.
 12. Викулов Г.Х. Иммунологические аспекты герпесвирусных инфекций. Клиническая дерматология и венерология. 2015; 5:104–114.
Vikulov G.H. Immunological aspects of herpesvirus infections. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015; 5:104–114. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma2015145104–114
 13. Сучков С.В., Маматказина Р.Р., Черепяхина Н.Е., и др. Герпесвирусная инфекция, особенности взаимодействия вируса с системой противовирусного иммунитета. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6(3):73–81.
Suchkov S.V., Mamatkazina R.R., Cherepahina N.E. et al. Herpesvirus infection, especially the interaction of the virus with the antiviral immunity system. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perintologii*. 2007; 6(3):73–81. (In Russ.)
-
- Информация о соавторах:**
- Феклисова Людмила Владимировна (Lyudmila Feklisova)**, д.м.н., профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; MD, Professor of the course of children's infectious diseases at the Department of Pediatrics, MONIKI named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7895-0274>
- Семененко Татьяна Анатольевна (Tatiana Semenenko)**, д.м.н., профессор, заведующий отделом эпидемиологии НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, MD, Professor, The Head of epidemiology Department of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Moscow, Russia; semenenko@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>
- Корниенко Мария Николаевна (Maria Kornienko)**, к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, PhD, Senior Research Officer, Laboratory of the epidemiology of opportunistic infections, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Moscow, Russia; kornienko2011@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5694-0435>
- Рыбалкина Татьяна Николаевна (Tatiana Rybalkina)**, к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; PhD, Senior Research Officer, Laboratory of the epidemiology of opportunistic infections, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Ministry of Health of Russia, Moscow; rybalkinatn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2083-5307>
- Готвянская Татьяна Павловна (Tatiana Gotvyanskaya)**, к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории неспецифической профилактики инфекционных заболеваний НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; PhD, Senior Research Officer, Laboratory of non-specific prevention of infectious diseases of National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Ministry of Health of Russia, Moscow; gotvin@gamaleya.org, <https://orcid.org/0000-0002-0814-2666>
- Веселовский Павел Андреевич (Pavel Veselovsky)**, мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи; Junior Research Officer, Laboratory of the epidemiology of opportunistic infections, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Ministry of Health of Russia, Moscow; pabloandriotti@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5610-4314>
- Лысенкова Мария Юрьевна (Maria Lysenkova)**, к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, PhD, Senior Research Officer, Laboratory of the epidemiology of opportunistic infections, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Ministry of Health of Russia, Moscow; happydoctor-mk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4300-2260>
- Косенчук Валерий Владиславович (Valeriy Kosenchuk)**, лаб.-иссл. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций НИИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, студент Сеченовского Университета; Research Assistant, Laboratory of the epidemiology of opportunistic infections, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Ministry of Health of Russia, Moscow, student of Sechenov University; ryk357@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4670-7151>
- 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; PhD, Research Officer, Laboratory of the epidemiology of opportunistic infections, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Ministry of Health of Russia, Moscow, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virusology and Immunology of Sechenov University; rbrm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4789-4964>
-
- Статья поступила 05.08.2019
- 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.

Бактериальные диареи у госпитализированных детей

¹О. В. МОЛОЧКОВА, ¹О. Б. КОВАЛЕВ, ¹О. В. ШАМШЕВА, ²Н. В. СОКОЛОВА, ²А. А. САХАРОВА,
²Н. И. КРЫЛОВА, ²Е. В. ГАЛЕЕВА, ²А. А. КОРСУНСКИЙ, ²О. А. КАЩЕНКО

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

²Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы, Россия

Цель: изучение клинико-лабораторных проявлений острых кишечных инфекций (ОКИ) бактериальной этиологии у госпитализированных детей в зависимости от этиологии, возраста, топики поражения, осложнений.

Проводилось когортное клиническое исследование 570 детей, госпитализированных с января по октябрь 2019 г. в инфекционные отделения ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы, включающее рутинные лабораторные методы, для верификации возбудителей — бактериологический анализ кала, Latex-тест, ИФА, ПЦР, для выявления специфических антител в сыворотке крови — серологические реакции (РНГА). Были специально сформированы две группы больных для сравнения особенностей течения бактериальных диарей без геморрагического колита ($n = 111$) и с гемоколитом ($n = 125$).

Среди 33,2% случаев расшифрованной этиологии бактериальных диарей в 14,6% выделена *Salmonella*, в 4,7% — *Campylobacter*, в 3% — *Shigella*, в остальных — УПФ. Сальмонеллез и кампилобактериоз одинаково часто выявляются у детей в возрастных группах 1—3 и 3—7 лет и в половине случаев протекают по типу энтероколита (58 и 52% соответственно). Шигеллез диагностируется у детей старше 1 года жизни с одинаковой частотой во всех возрастных группах (1—3, 3—7 и старше 7 лет), у трети больных (35%) протекает в тяжелых формах.

В большинстве случаев (83,2%) выявлено осложненное течение бактериальных диарей, чаще регистрировался эксикоз 1 и 2 степени (36,5%), ОРВИ (19,6%), мезаденит (11,2%), внебольничная пневмония (4,6%).

Топикой поражения в половине случаев является энтероколит, а у каждого 5-го больного развивается геморрагический колит (21,9%). В 44% случаев установленной этиологии гемоколита подтверждена *Salmonella*. Также значительно чаще гемоколит развивается при шигеллезе, кампилобактериозе и клостридиозе. В группе бактериальных диарей с гемоколитом выявлены достоверные различия по сравнению с группой без гемоколита: по частоте развития у детей в возрасте до 3 лет жизни; по длительности пребывания в стационаре; по частоте возникновения мезаденита; по содержанию палочкоядерных нейтрофилов в гемограмме, т.е. более выраженному воспалению при гемоколитах.

Таким образом, бактериальные диареи у детей сохраняют свою актуальность ввиду выраженности воспаления, частоты развития осложненного течения и геморрагических колитов, что требует госпитализации.

Ключевые слова: бактериальные диареи, острые кишечные инфекции, сальмонеллез, шигеллез, кампилобактериоз, клостридиоз, геморрагический колит, дети

Bacterial diarrhea in hospitalized children

¹O. V. Molochkova, ¹O. B. Kovalev, ¹O. V. Shamsheva, ²N. V. Sokolova, ²A. A. Sakharova,
²N. I. Krylatova, ²E. V. Galeeva, ²A. A. Korsunskiy, ²O. A. Kashchenko

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

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

Objective: to study the clinical and laboratory manifestations of acute intestinal infections of bacterial etiology in hospitalized children, depending on the etiology, age, topic of the lesion, and complications.

A cohort clinical study of 570 children hospitalized from January to October 2019 in the infectious wards of Children's Clinical Hospital No.9 in Moscow was conducted. Studies included routine laboratory methods, bacteriological analysis of feces, Latex test, ELISA, PCR to detect pathogens, serological reactions to detect specific antibodies in blood serum. Two groups of patients were specially formed to compare the features of the course of bacterial diarrhea without hemorrhagic colitis ($n = 111$) and with hemorrhagic colitis ($n = 125$).

Among 33.2% of cases of deciphered etiology of bacterial diarrhea, *Salmonella* was isolated in 14.6%, *Campylobacter* — in 4.7%, *Shigella* — in 3%, in other cases — conditionally pathogenic flora. Salmonellosis and Campylobacteriosis with the same frequency are recorded in children in the age groups of 1—3 and 3—7 years, in half of the patients proceed as enterocolitis (58 and 52%, respectively). Shigellosis is diagnosed in children older than 1 year of life with the same frequency in age groups 1—3, 3—7 and older than 7 years, a third of patients (35%) develop severe forms.

In most cases (83.2%), a complicated course of bacterial diarrhea was detected, more often dehydration 1 and 2 degrees (36.5%), acute respiratory viral infections (19.6%), mesadenitis (11.2%), community-acquired pneumonia (4.6%).

Enterocolitis is the topic of lesion in half of the children, and every 5th patient develops hemorrhagic colitis (21.9%). In 44% of cases of established etiology of hemorrhagic colitis, *Salmonella* was confirmed. Hemocolitis also develops more often with shigellosis, campylobacteriosis and clostridiosis. In the group of bacterial diarrhea with hemorrhagic colitis, significant differences were revealed compared with the group without hemocolitis: by the frequency of development in children under 3 years of age; by the duration of treatment in a hospital; by the frequency of mesadenitis; by the content of stab neutrophils in the hemogram, reflecting a more pronounced inflammation in hemorrhagic colitis.

Thus, bacterial diarrhea in children remains relevant due to the severity of inflammation, the incidence of complicated course and hemorrhagic colitis, which requires hospitalization.

Keywords: bacterial diarrhea, acute intestinal infections, Salmonellosis, Shigellosis, Campylobacteriosis, Clostridiosis, hemorrhagic colitis, children

Для цитирования: О. В. Молочкова, О. Б. Ковалев, О. В. Шамшева, Н. В. Соколова, А. А. Сахарова, Н. И. Крылова, Е. В. Галеева, А. А. Корсунский, О. А. Кащенко. Бактериальные диареи у госпитализированных детей. Детские инфекции. 2019; 18(4):12-18
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-12-18>

For citation: O. V. Molochkova, O. B. Kovalev, O. V. Shamsheva, N. V. Sokolova, A. A. Sakharova, N. I. Krylatova, E. V. Galeeva, A. A. Korsunskiy, O. A. Kashchenko. Bacterial diarrhea in hospitalized children. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):12-18 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-12-18>

Контактная информация: Молочкова Оксана Вадимовна (Oksana Molochkova), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия; PhD, Associate Professor, the department of infectious diseases in children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; ci-journal@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2840-7382>

Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) обусловлена сохранением неблагоприятной эпидемиологической ситуации в детском возрасте и возрастанием роли бактериальных инвазивных диарей

[1–3]. В структуре ОКИ после вирусной этиологии третье место занимают сальмонеллезы. Возникают очаги групповой заболеваемости бактериальными ОКИ (в 2018 г. в России 83 очага сальмонеллеза и 25 очагов шигеллеза) [1]. Среди детей в возрасте до 17 лет в Москве в 2018 г. отмечен рост заболеваемости шигеллезом в 2,2 раза, сальмонеллезом — на 16,4% [2]. Таким образом, проблема бактериальных ОКИ актуальна как для России, так и для здравоохранения Москвы.

Возбудители бактериальных диарей (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Yersinia* и др.) реализуют инвазивный патогенез диареи с развитием местного, а иногда и системного воспаления, нередко — с возникновением геморрагического колита [4–6], токсических состояний [6–10]. Трудность верификации бактериальных возбудителей [11, 12], их антибиотикорезистентность [1, 13], риск развития тяжелых форм инфекции с осложнениями [9, 10] обуславливают сложности при назначении терапии [7, 8, 10–12, 14].

Цель: изучение клинико-лабораторных проявлений острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у госпитализированных детей г. Москвы в зависимости от этиологии, возраста, топики поражения, осложнений. Новизна исследования заключается в сравнении особенностей течения ОКИ, протекающих с геморрагическим колитом, с бактериальными диареями без гемоколитов.

Материалы и методы исследования

Проводилось когортное клиническое исследование 570 детей, госпитализированных с января по октябрь 2019 г. в ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского с ОКИ бактериальной этиологии: у 334 пациентов 3 инфекционного отделения — ретроспективное, у 236 пациентов 5 инфекционного отделения — проспективное, больных включали в исследование по мере их поступления в стационар. Критерии включения в исследование: диагноз бактериальной ОКИ с подтвержденной этиологией (высев возбудителя, выявление его антигенов, нуклеиновых кислот или серологически); диагноз бактериальной ОКИ без подтверждения этиологии на основании только клинико-лабораторных данных (поражение толстого кишечника; наличие патологических примесей при визуальном осмотре стула — мутной слизи, прожилок крови; слизи, лейкоцитов, эритроцитов — в копрологии; лейкоцитоза с нейтрофилезом, повышения палочкоядерных нейтрофилов, повышения уровня С-реактивного белка (СРБ) — в гемограмме).

Диагноз ОКИ и форму тяжести устанавливали с учетом клинических рекомендаций [12, 14]. Оценивали эпидемиологические данные, клинические симптомы (интоксикацию, дегидратацию, боли в животе, частоту рвоты, диареи, патологические примеси в стуле). Степень эксикоза (дегидратации) устанавливали по проценту потери массы тела и клинической шкале дегидратации (CDS — Clinical Dehydration Scale). При по-

тере массы тела до 5% и сумме 1–4 баллов по CDS устанавливали 1 степень эксикоза, от 5 до 10% и 5–8-ми баллах — 2 степень. Выявленные интеркуррентные заболевания расценивали как неспецифические осложнения.

Топический диагноз определяли с учетом клинико-лабораторных данных: гастрит (тошнота, повторная рвота, боли в эпигастриальной области, в копрограмме — большое количество соединительной ткани, грубой растительной клетчатки, не измененных поперечно-исчерченных мышечных волокон); энтерит (не локализованные боли по ходу тонкого кишечника, метеоризм, стул жидкий, обильный, водянистый желтого или желто-зеленого цвета с кислым запахом, в копрограмме — жирные кислоты, мыла, зерна крахмала, мышечные волокна); колит (боли по ходу толстого кишечника, постоянные или схваткообразные (тенезмы), стул необильный жидкий или кашицеобразный, каловый, с патологическими примесями — мутная слизь, зелень, иногда прожилки или примесь крови, в копрограмме — неперевариваемая клетчатка, внутриклеточный крахмал и йодофильная флора, лейкоциты, эритроциты, слизь).

Проводились рутинные методы исследования: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, КЩС, копрология кала, анализ кала на яйца гельминтов и цист простейших, соскоб на энтеробиоз, по показаниям — УЗИ органов брюшной полости и консультации специалистов.

Для верификации этиологии ОКИ проводили бактериологический анализ кала, Latex-тест — реакцию латекс-агглютинации (РЛА) для определения антигенов шигелл, сальмонелл, эшерихий, кампилобактерий, ротавирусов, аденовирусов в кале, иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления рота-, норо-, кампилобактерий, токсинов клостридий в кале, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для обнаружения ДНК/РНК бактерий и вирусов в кале, серологические реакции (РНГА) для выявления специфических антител к возбудителям в сыворотке крови.

Объем терапии соответствовал стандартам оказания медицинской помощи больным острыми кишечными инфекциями в стационаре.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы статистики Microsoft Excel 7.0 с оценкой различия изучаемых данных с помощью критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

За период с января по октябрь 2019 г. в 3 и 5 инфекционные отделения ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского было госпитализировано 2443 детей (1187 и 1256 соответственно). Из них соответственно разработанным критериям в исследование мы включили 570 (23,3%) пациентов с бактериальными ОКИ (334 и 236

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с бактериальными ОКИ, протекавшими с гемоколитом (ГК) и без гемоколита, по возрасту, топике поражения, этиологии

Table 1. Comparative characteristics of patients with bacterial acute intestinal infections with hemorrhagic colitis (HC) and without HC, by age, topic of lesion, etiology

Критерии/ Criteria	3 и/о (n = 334)	5 и/о без ГК/without HC (n = 111)	5 и/о с ГК /with HC (n = 125)	Всего/Total (n = 570)
Возраст/ Age				
2—6 мес./ month	25	9/8,1%	14/11,2%	48/8,4%
6—12 мес./ month	51	27/24,3%	18/14,4%	96/16,9%
1—3 года/ years	147	36/32,4%	68/54,4%*	251/44%
3—7 лет/ years	74	24/21,6%	21/16,8%	119/20,9%
Старше 7 лет/ over 7 years old	37	15/13,6%	4/3,2%	56/9,8%
Топика/ Topic				
Энтероколит/Enterocolitis	144	45/40,5%	91/72,8%**	136/57,6%
Гастроэнтероколит/Gastroenterocolitis	161	36/32,4%	34/27,2%	70/29,7%
Гастроэнтерит/Gastroenteritis	26	15/13,6%	0	15/6,3%
Энтерит/Enteritis	3	11/9,9%	0	11/4,7%
Гастрит/Gastritis	0	4/3,6%	0	4/1,7%
Этиология/Etiology				
Установлено всего/Decrypted total	108	47/42,3%	34/27,2%	189/33,2%
<i>Salmonella</i>	50	18/16,2%	15/12%	83/14,6%
<i>Proteus mirabilis</i>	0	11/9,9%	0	11/1,9%
<i>Campylobacter</i>	18	3/2,7%	6/4,8%	27/4,7%
<i>Shigella</i>	10	1/0,9%	6/4,8%	17/3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	8/7,2%	3/2,4%	13/2,3%
<i>Clostridium difficile</i>	4	1/0,9%	3/2,4%	8/1,4%
<i>Yersinia enterocolitica</i>	2	0	1/0,8%	3/0,5%
Другие УПФ/Other opportunistic	22	5/4,5%	0	27/4,7%
Микст с ротавирусом/Mixed with rotavirus	61	14/12,6%	5/4%	80/14%

* — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$

соответственно отделениям), понимая, что истинных бактериальных диарей было больше.

Наибольшая частота госпитализаций детей с бактериальными диареями отмечалась с января по апрель и с августа по октябрь. Наименьшая заболеваемость зарегистрирована в июле. Бактериальные ОКИ, как и вирусные, регистрируются на протяжении года, мы уже обращали на это внимание ранее при анализе многолетней заболеваемости [15].

Среди госпитализированных с бактериальными диареями в возрасте от 2 до 6 мес. жизни было 48 (8,4%) детей, от 6 до 12 мес. — 96 (16,9%), от 1 г. до 3 лет — 251 (44%), от 3 до 7 лет — 119 (20,9%), старше 7 лет — 56 (9,8%) больных (табл. 1). Значительную часть составили дети в возрасте от 1 до 3 лет жизни.

Бактериальные ОКИ в большинстве случаев протекали по инвазивному типу диареи с поражением толстого отдела кишечника с клиническими проявлениями

энтероколита у 280 (49,1%) и гастроэнтероколита — у 231 (40,5%) больного, из них у 125 (21,9%) — с геморрагическим колитом (ГК). У детей в возрасте от 2 мес. до 1 г. жизни преобладали энтероколиты, старше 1 года — гастроэнтероколиты. Мы обратили внимание, что топический диагноз гастроэнтероколита чаще встречается у детей в возрасте от 1 до 7 лет и это связано со значительной долей смешанных с ротавирусом ОКИ в данной возрастной группе. Так, гастроэнтероколит был поставлен 54 (67,5%) из 80 больных с вирусно-бактериальными ассоциациями. Значительно реже наблюдалась клиника гастроэнтерита — у 41 (7,2%) больного, энтерита — у 14 (2,5%) и в единичных случаях — гастрита — у 4 (0,7%) детей (табл. 1).

Этиология бактериальных ОКИ была расшифрована у 189 (33,2%) больных, из них у 80 (14%) встречались вирусно-бактериальные ассоциации (преимущественно с ротавирусом). Самым распространенным возбудителем бактериальных диарей оказалась *Salmonella*, которая была выделена у 83 (14,6%) больных (у 77 — *S. enteritidis*, у 6 — *S. typhimurium*), реже встречались *Campylobacter* — у 27 (4,7%), *Shigella* — у 17 (3%) (у 14 — *Shigella flexneri* 2a, у 2 — *Shigella sonnei*, у 1 *Shigella flexneri* 2a совместно с *Shigella sonnei*), *Klebsiella pneumoniae* — у 13 (2,3%), *Proteus mirabilis* — у 11 (1,9%), *Clostridium difficile* — у 8 (1,4%), *Yersinia enterocolitica* — у 3 (0,5%), другая условно-патогенная флора (УПФ) — у 27 (4,7%) (табл. 1).

Сальмонеллез встречался чаще (по 33 (40%) больных) в возрастных группах от 1 до 3 лет и от 3 до 7 лет, протекал преимущественно по типу энтероколита — у 48 (58%) больных, по типу гастроэнтероколита — у 31 (37%) ребенка, но у 6 из них была смешанная с ротавирусом инфекция. Гастроэнтерит и энтерит диагностированы при сальмонеллезе только у 4 детей (5%) в возрасте старше 7 лет.

Кампилобактериоз преимущественно встречался в возрастной группе от 1 до 3 лет — у 12 (44%) детей, в половине случаев проявлялся энтероколитом — у 14 (52%), гастроэнтероколитом — у 10 (37%). Гастроэнтерит мы наблюдали только у 3 (11%) детей в возрасте старше 7 лет.

Шигеллез практически с одинаковой частотой мы наблюдали в возрастных группах от 1 до 3 лет, от 3 до 7 и старше 7 лет (5, 6 и 4 больных соответственно), и только у 2 детей — в возрасте до 1 г. Клинические проявления энтероколита/колита и гастроэнтероколита выявлены у 9 и 8 больных соответственно. Отличительной особенностью шигеллеза явилось то, что у 6 (35%) больных он протекал в тяжелой форме.

Клебсиеллез выявлен у 9 детей в возрасте старше 5 лет, в этих случаях топикой поражения был гастроэнтерит, гастрит, энтерит — у 5, 2 и 2 пациентов соответственно. Только у 4 детей в возрасте до 2 лет клебсиеллез протекал с вовлечением толстого кишечника, у 3 из них — с гемоколитом.

ОКИ протейной этиологии в половине случаев установлена в возрасте до 1 года — у 5 детей, еще у 5 — от 1 года до 3 лет, и только у 1 ребенка — в возрасте 4,4 лет, чаще диагностирован гастроэнтерит — у 6 детей, энтероколит — у 3, энтерит и гастрит — по 1 ребенку.

Клостридиоз *difficile* встречался преимущественно у детей в возрасте до 3 лет (7), только у 1 ребенка — в возрасте 4,10 лет, протекал по типу энтероколита или гастроэнтероколита (по 4 человека), с гемоколитом протекал только у детей в возрасте до 2 лет жизни (3).

В большинстве случаев бактериальные ОКИ у госпитализированных больных протекали в среднетяжелой форме — у 545 (95,6%), в тяжелой форме — только у 25 (4,4%). Очевидно, что больные с легкими формами ОКИ лечатся амбулаторно. Интересно, что тяжелая форма установлена у 6 детей с подтвержденным шигеллезом, еще у 1 ребенка в возрасте 9 мес. — с клиникой шигеллеза, с нейротоксикозом, но без лабораторного подтверждения, у 1 ребенка 5 мес. — с нейротоксикозом, гемоколитом, вызванном *Yersinia enterocolitica*. Остальные случаи тяжелого течения были при гастроэнтероколитах, смешанных с ротавирусом.

В большинстве случаев выявлены сопутствующие заболевания или осложнения ОКИ — у 474 (83,2%) детей. Так, у 208 (36,5%) больных развивалась дегидратация: эксикоз 1 и 2 степени (в 18,6% и 17,9% случаев соответственно). Среди интеркуррентных заболеваний чаще наблюдались ОРВИ — у 112 (19,6%), внебольничная пневмония — у 26 (4,6%), мезаденит — у 64 (11,2%) (табл. 2). Также встречалась инфекция мочевыводящих путей — у 18 (3,2%) нейтропения — у 12 (2,1%), атопический дерматит — у 13 (2,3%), персистирующая герпесвирусная инфекция — у 10 (1,8%), в единичных случаях — отит, анемия, панкреатопатия, судороги, афтозный стоматит, транзиторная инвагинация, динамическая кишечная непроходимость.

Были специально сформированы 2 группы для сравнения особенностей течения бактериальных диарей без гемоколитов (1 группа, $n = 111$) и с ГК (2 группа, $n = 125$), госпитализированных только в 5 и/о (табл. 1, 2).

Детей с гемоколитами было 125: в возрасте от 3-х до 6-ти месяцев жизни — 14, от 6-ти мес. до 1-го года — 18, от 1-го г. до 3-х лет — 68, от 3-х до 7-ми лет — 21, старше 7 лет — 4. Достоверно чаще гемоколит при бактериальной ОКИ развивается у детей в возрасте от 1 до 3 лет жизни ($p < 0,01$ по сравнению с другими возрастными группами детей с ГК и по сравнению с бактериальными ОКИ без ГК). Этиология бактериальной диареи с гемоколитом установлена у 34 больных (27,2%). Почти у половины из них (у 15 (12%) детей) высеена *Salmonella* (у 12 — *S. enteritidis*, у 3 — *S. typhimurium*), также как и в группе больных без ГК. Привлекает внимание тот факт, что из 6 случаев сальмонеллеза *typhimurium* 3 протекали с гемоколитом.

Таблица 2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с бактериальными ОКИ, протекавшими с гемоколитом (ГК) и без гемоколита**Table 2.** Comparative clinical and laboratory characteristics of patients with bacterial acute intestinal infections with hemorrhagic colitis (HC) and without HC

Критерии/ Criteria	3 и/о (n = 334)	5 и/о без ГК/without HC (n = 111)	5 и/о с ГК /with HC (n = 125)	Всего/Total (n = 570)
Длительность пребывания в стационаре, дни/Duration of hospital stay, days	—	4,1 ± 0,3	6,3 ± 0,2*	—
Интоксикация/Intoxication	—	100%	100%	—
Лихорадка/Fever	—	97 ± 2,5%	100%	—
Рвота/Vomiting	—	55/49,5%*	34/27,2%	—
Среднее кол-во нейтрофилов/The average number of neutrophils	—	55,5 ± 0,7%	57,02 ± 0,5%	—
Среднее кол-во п/я нейтрофилов/The average number of stab neutrophils	—	7,9 ± 0,5%	10,85 ± 0,3%*	—
Без осложнений/No complications	57	19/17,1%	20/16%	96/16,8%
С осложнениями, всего/With complications, total	277	92/82,9%	105/84%	474/83,2%
Эксикоз 1/Exsiccosis 1	63	14/12,6%	29/23,2%	106/18,6%
Эксикоз 2/Exsiccosis 2	68	18/16,2%	16/12,8%	102/17,9%
Всего с эксикозом/Total with exsiccosis	131	32/28,8%	45/36%	208/36,5%
ОРВИ/ARVI	28	41/36,9%	43/34%	112/19,6%
Пневмония/Pneumonia	8	10/9%	8/6%	26/4,6%
Мезаденит/Mesadenitis	41	6/5,4%	17/13,6%**	64/11,2%

* — $p < 0,001$, ** — $p < 0,05$

У одинакового количества больных с ГК выделена *Shigella* (у 4 — *Shigella flexneri* 2a, у 1 *Shigella flexneri* 2a совместно с *Shigella sonnei*, у 1 — *Shigella sonnei*) и *Campylobacter* (по 6 (4,8%) соответственно), а также *Clostridium difficile* и *Klebsiella pneumoniae* (по 3 (2,4%) больных соответственно). Таким образом, при шигеллезе, кампилобактериозе и клостридиозе чаще развивался гемоколит (у 6 (4,8%), 6 (4,8%) и у 3 (2,4%) против 1 (0,9%), 3 (2,7%) и 1 (0,9%). *Klebsiella pneumoniae*, наоборот, чаще высевалась у детей группы ОКИ без ГК. У 5 больных выявлена смешанная бактериально-вирусная этиология (с ротавирусом), причем заболевание начиналось с гемоколита, а клиника вирусной диареи появлялась позже, на 3—5 день пребывания в стационаре.

Топический диагноз энтероколит достоверно чаще установлен в группе бактериальных ОКИ с гемоколитом, чем — без ГК; а также чаще гастроэнтероколита —

в группе с ГК (у 91 (72,8%) и 45 (40,5%), $p < 0,001$; у 91 (72,8%) и 34 (27,2%) больных соответственно, $p < 0,001$) (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев диагностирована среднетяжелая форма ОКИ — у 120 (96%) детей. Тяжелая форма наблюдалась только у 5 больных: у 3 с подтвержденным шигеллезом в возрасте 1,7 лет, 4,10 и 6,10 лет, у 1 ребенка в возрасте 9 мес. с клиникой шигеллеза, с нейротоксикозом, но без лабораторного подтверждения, и у 1 ребенка 5 мес. с нейротоксикозом и выделенной *Yersinia enterocolitica* в кале.

Длительность пребывания в стационаре больных с гемоколитами оказалась достоверно больше, чем больных ОКИ без ГК (6,3 ± 0,2 и 4,1 ± 0,3 соответственно, $p < 0,001$). Симптомы интоксикации были выражены у всех пациентов, лихорадка — в 100% случаев у больных с гемоколитом, в 97% — без ГК. Рвота наблюдалась достоверно чаще у детей с ОКИ без ГК,

чем с гемоколитами (у 55 (49,5%) и 34 (27,2%) больных соответственно, $p < 0,001$). По среднему уровню нейтрофилов достоверных различий не выявлено ($55,5 \pm 0,7\%$ — при ОКИ без ГК и $57,02 \pm 0,5\%$ — с ГК), что связано с возрастными особенностями гемограммы у детей. Были получены достоверные различия среднего количества палочкоядерных нейтрофилов у детей с гемоколитами ($10,85 \pm 0,3\%$ и $7,9 \pm 0,5\%$ соответственно, $p < 0,001$), что отражает более высокий уровень воспаления при ОКИ, протекающих с геморрагическими колитами (табл. 2).

Осложненное течение бактериальных диарей с ГК выявлено в 84% случаев, наиболее часто, у 45 (36%) больных развивалась дегидратация: эксикоз 1 и 2 ст. — в 23,2% и 12,8% случаев соответственно, у 3 (2,4%) — нейротоксикоз, у 3 (2,4%) — токсико-аллергическая сыпь. Обращает на себя внимание частота выявления мезаденита при бактериальных ОКИ с ГК по сравнению с диареями без ГК (у 17 (13,6%) и у 6 (5,4%) больных соответственно, $p < 0,05$).

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других исследований ОКИ бактериальной этиологии у детей [4, 5, 7, 9, 10, 11, 15].

Заключение

Острые кишечные инфекции бактериальной этиологии у детей регистрируются на протяжении всего года с пиком с января по апрель и с августа по октябрь. Чаще с бактериальными ОКИ госпитализируются дети в возрасте от 1 до 3 лет жизни.

Этиология бактериальных диарей расшифрована в 33,2% случаев. У половины из них возбудителем является *Salmonella* (14,6%) (чаще *S. enteritidis*), далее — *Campylobacter* (4,7%), *Shigella* (3%) (чаще *Sh. flexneri*) и УПФ. Сальмонеллез и кампилобактериоз с одинаковой частотой регистрируются у детей в возрастных группах 1—3 и 3—7 лет (по 40% — при сальмонеллезе, 44% — при кампилобактериозе), в половине случаев протекают с клиническими явлениями энтероколита (58 и 52% соответственно). Гастроэнтерит как при сальмонеллезе, так и при кампилобактериозе наблюдается редко и только у детей в возрасте старше 7 лет (5 и 11%).

Шигеллез диагностируется у детей старше 1 года жизни с одинаковой частотой в возрастных группах 1—3, 3—7 и старше 7 лет, протекает по типу энтероколита/колита или гастроэнтероколита в равных долях, у трети больных (35%) — в тяжелых формах.

В большинстве случаев (83,2%) выявлено осложненное течение бактериальных ОКИ у госпитализированных детей, при этом эксикоз 1 и 2 ст. установлен у 36,5%, среди интеркуррентных заболеваний чаще регистрировались ОРВИ (19,6%), мезаденит (11,2%), внебольничная пневмония (4,6%).

Топикой поражения у половины детей является энтероколит, а у каждого 5-го больного развивается геморрагический колит (21,9%). В 44% случаев установленной этиологии гемоколита подтверждена *Salmonella*. При сальмонеллезе, обусловленном *S. typhimurium*, у половины детей развился гемоколит. Также значительно чаще гемоколит развивается при шигеллезе, кампилобактериозе и клостридиозе.

При сравнении течения бактериальных ОКИ с геморрагическими колитами с группой бактериальных ОКИ без ГК, выявлены достоверные различия: по частоте развития у детей в возрасте до 3 лет жизни; по длительности пребывания в стационаре; по частоте возникновения мезаденита; по содержанию палочкоядерных нейтрофилов в гемограмме, т.е. более выраженному воспалению при гемоколитах.

Представленные данные клинико-эпидемиологического анализа ОКИ в стационаре г. Москвы важны для понимания проблемы бактериальных диарей в детском возрасте. Несмотря на преобладание в этиологической структуре ОКИ вирусов, бактериальные диареи у детей сохраняют свою актуальность ввиду частоты развития инвазивных форм с выраженным воспалением, осложненным течением и геморрагическим колитом, что требует госпитализации.

Литература/References:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019: 254.
On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019:254. (In Russ.)
2. Инфекционная и паразитарная заболеваемость населения Москвы в 2018 году: Информационный бюллетень. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М., 2018: 63.
Infectious and parasitic morbidity in Moscow in 2018: Newsletter. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. M., 2018: 63. (In Russ.)
3. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
4. Климова О.И., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В., Алексеева Л.А., Монова Н.Е. Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей. Детские инфекции. 2019; 18(3):11–16.
Klimova O.I., Gonchar N.V., Lobzin Y.V., Alekseeva L.A., Monakhova N.E. Features of the cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2019; 18(3):11–16. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-11-16>
5. Молочкова О.В., О.Б. Ковалев, А.А. Новокшонов, Е.В. Новосад, А.Л. Россина, О.В. Шамшева. Клинико-эпидемиологическая характеристика кампилобактериоза у детей. Педиатрия. 2017; 96(6):53–56.

- Molochkova O.V., O.B. Kovalev, A.A. Novokshonov, E.V. Novosad, A.L. Rossina, O.V. Shamsheva. Clinical and epidemiological characteristics of campylobacteriosis in children. *Pediatrics*. 2017; 96(6):53–56. (In Russ.)
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-53-56>
6. Hodges K., Gill R. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes*. 2010; 1(1):4–21.
 7. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Кузнецова В.Г. Острые кишечные инфекции у детей и возможности терапии с применением метабиотиков. *Лечащий врач*. 2017; 2:13.
 Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Kuznetsova V.G. Acute intestinal infections in children and the possibility of therapy using metabiotics. *Lechashchiy Vrach*. 2017; 2:13. (In Russ.)
 8. Мазанкова Л.Н., А.А. Корсунский, А.П. Продеус, М.Д. Ардася, С.Г. Перловская. Совершенствование тактики биоценоз-берегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми кишечными инфекциями. *Детские инфекции*. 2017. 16(3):41–49.
 Mazankova L.N., A.A. Korsunsky, A.P. Prodeus, M.D. Ardatsaya, S.G. Perlovskaya. Improving the tactics of biocenosis-saving therapy in the use of antibiotics in children with acute intestinal infections. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2017. 16(3):41–49. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49>
 9. Гунькова Е.В., Зорин И. В., Вялкова А.А. Особенности гемолитико-уремического синдрома у детей различного возраста. *Педиатр*. 2017; Т.8, спецвыпуск: М103–М104.
 Gunkova E.V., Zorin I.V., Vialkova A.A. Features of hemolytic-uremic syndrome in children of different ages. *Pediatr*. 2017; Т.8, special edition: М103–М104. (In Russ.)
 10. Блохин Б.М., Гаврютина И.В. Шоковые состояния при острых инфекционных заболеваниях у детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(2):5–11.
 Blokhin B.M., Gavryutina I.V. Shock in pediatric infection diseases. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2019; 18(2):5–11. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-5-11>
 11. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О. и др. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007. 52(2):4–10.
 Mazankova L.N., Ilina N.O. et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007. 52(2):4–10. (In Russ.)
 12. Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н., Учайкин В.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей в зависимости от типа диареи. *Лечение и профилактика*. 2013; 4(8):62–73.
 Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Uchaykin V.F. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children, depending on the type of diarrhea. *Lecheniye i Profilaktika*. 2013; 4(8):62–73. (In Russ.)
 13. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А., Забровская А.В., Матвеева З.Н., Сужаева Л.В., Войтенкова Е.В. Многообразие механизмов антибиотикорезистентности сальмонелл. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1(4):303–310.
 Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Makarova M.A., Zabrovskaya A.V., Matveeva Z.N., Suzhaeva L.V., Voitenkova E.V. The variety of mechanisms of antibiotic resistance of salmonella. *Infektsiya i Immunitet = Infection and Immunity*. 2011; 1(4):303–310. (In Russ.)
 14. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций у детей: Методические рекомендации для врачей. М.: РМАПО, 2012:47.
 Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children: guidelines for doctors. M.: RMAPO, 2012:47. (In Russ.)
 15. Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Коняев К.С., Пылаева Е.Ю., Ануфриева П.А., Курманова В.В., Корсунский А.А., Кашченко О.А., Галеева Е.В., Крылатова Н.И. Этиология и клинические проявления острых кишечных инфекций у детей, по данным стационара г. Москвы за 2016–2018 гг. *Детские инфекции*. 2019; 18(2):54–57.
 Kovalev O.B., Molochkova O.V., Konyaev K.S., Pylaeva E.Y., Anufrieva P.A., Kurmanova V.V., Korsunsky A.A., Kashchenko O.A., Galeeva E.V., Krylatova N.I. The etiology and clinical manifestations of acute intestinal infections in children, according to the Moscow hospital for 2016–2018. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2019; 18(2):54–57. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-54-57>

Информация о соавторах:

Ковалев О.Б. (Oleg Kovalev), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; MD, Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; doctor87@list.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-0273-6700>

Шамшева О.В. (Olga Shamsheva), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; MD, Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; ch-infection@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Соколова Н.В. (Nadegda Sokolova), к.м.н., врач ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия; PhD, Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia; sokolova22.04@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6839-7129>

Сахарова А.А. (Alisa Sakharova), заведующая 5-м инфекционным отделением ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия; Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia; 79055401482@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-6373-2987>

Крылатова Н.И. (N. Krylatova), заведующая 3-м инфекционным отделением ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia; ni.krylatova@dgkb-9.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-9344-1371>

Галеева Е.В. (Elena Galeeva), зав. клинической диагностической лаборатории ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia; elengaleeva@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-1307-3463>

Корсунский А.А. (Anatoliy Korsunskiy), главный врач ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия; д.м.н., профессор; MD, Professor, Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia; dr.korsunskiy@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0003-1201-0073>

Кашченко О.А. (Olga Kashenko), заместитель главного врача по медицинской части ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia; koadr@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-3169-6691>

Статья поступила 05.11.2019

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.

ВИЧ-инфекция среди детского населения Республики Башкортостан

А. Б. Латыпов, Д. А. Валишин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Цель исследования: оценка показателей заболеваемости, пораженности, структуры по полу и путям передачи ВИЧ-инфекции среди детского населения Республики Башкортостан.

Проведено исследование данных о ВИЧ-инфекции среди детей в возрасте 0–17 лет по республике за 2014–2018 гг.

Результаты: средний уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 2014–2018 гг. в возрастной группе 0–14 лет составил $3,4 \pm 0,4$, 15–17 лет — $8,7 \pm 1,1$, 0–17 лет — $4,1 \pm 0,4$ на 100 тыс. детей соответствующего возраста, средний уровень пораженности ВИЧ-инфекцией в возрасте 0–14 лет — $26,6 \pm 1,1$, 15–17 лет — $17,2 \pm 3,1$, 0–17 лет — $25,2 \pm 1,3$ на 100 тыс. детей соответствующего возраста. В 2018 г. по сравнению с 2014 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в возрастной группе 0–14 лет выросла на 35,3%, 15–17 лет — на 45,0%, 0–17 лет — на 36,8%, пораженность — в возрастной группе 0–14 лет выросла на 27,4%, 15–17 лет — в 2,6 раза, 0–17 лет — на 38,3%. В 96,8% случаев ВИЧ-инфицирование детей в возрасте 0–14 лет произошло в результате перинатальной передачи вируса. Среди детей 0–14 лет в 55,8% случаев диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в возрасте 0–1 год. У 29,4% детей 0–14 лет с перинатальной передачей ВИЧ-инфекции, заболевание было выявлено в возрасте 2 года и старше. В возрасте 15–17 лет преобладал половой путь передачи ВИЧ-инфекции — 90,9%, подростки женского пола составляли 78,2%. В 21,8% случаев ВИЧ-инфекция была выявлена у подростков женского пола при наблюдении по поводу беременности, в 9,1% при обследовании в связи с потреблением наркотических средств.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, подростки, путь передачи, заболеваемость, пораженность, структура, возраст

HIV infection among child population of the Republic of Bashkortostan

A. B. Latypov, D. A. Valishin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The aim of the study: to assess the incidence, prevalence, structure by sex and transmission routes of HIV infection among the child population of the Republic of Bashkortostan.

A study of data on HIV infection among children 0–17 years in the republic for 2014–2018 was conducted.

Results: the average incidence of HIV infection for 2014–2018 in the age group 0–14 years was 3.4 ± 0.4 , 15–17 years — 8.7 ± 1.1 , 0–17 years — 4.1 ± 0.4 per 100,000 child population of the corresponding age, the average prevalence of HIV infection at the age of 0–14 years — 26.6 ± 1.1 , 15–17 years — 17.2 ± 3.1 , 0–17 years — 25.2 ± 1.3 per 100,000 child population of the corresponding age. In 2018 compared to 2014 the incidence of HIV infection in the age group 0–14 years increased by 35.3%, 15–17 years — by 45.0%, 0–17 years — by 36.8%, the prevalence — in the age group 0–14 years increased by 27.4%, 15–17 years — 2.6 times, 0–17 years — by 38.3%. In 96.8% of HIV infections in children aged 0–14 years occurred as a result of perinatal transmission of the virus. Among children 0–14 years of age, 55.8% of cases were diagnosed with HIV infection at the age of 0–1 years. In 29.4% of children 0–14 years with perinatal transmission of HIV infection, the disease was detected at the age of 2 years and older. At the age of 15–17 years, sexual transmission of HIV infection prevailed — 90.9%, female adolescents accounted for 78.2%. In 21.8% of cases, HIV infection was detected in adolescents of the female sex during pregnancy follow-up, in 9.1% in the examination in connection with the consumption of drugs.

Keywords: HIV infection, children, adolescents, transmission routes, incidence, prevalence, structure, age

Для цитирования: А.Б. Латыпов, Д.А. Валишин. ВИЧ-инфекция среди детского населения Республики Башкортостан. Детские инфекции. 2019; 18(4):19–24 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-19-24>

For citation: A.B. Latypov, D.A. Valishin. HIV infection among child population of the Republic of Bashkortostan. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):19–24 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-19-24>

Контактная информация: Латыпов Айрат Борисович (Airat Latypov), к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; PhD, Associate Professor of the Department of Public Health and Health Care Organization with the Course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; airat.latypov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9959-7094>

В работах, посвященных исследованию инфекционной заболеваемости детского населения Российской Федерации (РФ), приводятся данные о заболеваемости ВИЧ-инфекцией детей как одной из актуальных проблем: в 2014 г. она составляла 4,27, в 2015 г. — 4,43, в 2016 г. — 4,14 на 100 тыс. детей 0–17 лет [1]. Исследуются особенности распространения ВИЧ-инфекции в регионах РФ и в государствах, входящих в Евразийский экономический союз, в частности в Республике Казахстан и Киргизской Республике. По результатам исследования, в Оренбургской области было выявлено активное вовлечение беременных женщин и рожденных ими детей в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции, отмечается, что уровень перинатальной трансмиссии в области по итогам 2011 г. составил 8,3% [2]. По данным исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, в 2010–2013 гг., благодаря прове-

денным профилактическим мероприятиям, зарегистрировано снижение показателя частоты перинатальной передачи ВИЧ-инфекции с 2,3% до 1,3% [3]. В Южном федеральном округе и Северо-Кавказском федеральном округе произошло снижение числа ВИЧ-инфицированных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, в период с 2015 по 2017 г. с 53 до 24 случаев, которое является результатом эффективного охвата химиопрофилактикой данной группы населения [4]. По итогам исследования, проведенного в Республике Казахстан, выявлено, что частота перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в период с 2012 по 2017 г. снизилась в 4 раза [5]. Анализируется структура ВИЧ-инфекции среди детского населения по путям передачи вируса. В Санкт-Петербурге установлено, что из 388 детей в возрасте от одного месяца до 17 лет включительно, состоящих на диспансерном учете, 363 ребенка было ин-

Таблица 1. Впервые выявленные случаи и заболеваемость ВИЧ-инфекцией детского населения Республики Башкортостан в 2014–2018 гг. (в абсолютных значениях и на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста)

Table 1. Newly diagnosed cases of HIV and incidence of HIV infection of the child population of the Republic of Bashkortostan in 2014–2018 (in absolute values and per 100,000 child population of the appropriate age)

Годы / Years	Случаев/Cases			Заболеваемость/ Incidence		
	0–14 лет/ years old	15–17 лет/ years old	0–17 лет/ years old	0–14 лет/ years old	15–17 лет/ years old	0–17 лет/ years old
2014	25	8	33	3,4	6,0	3,8
2015	25	14	39	3,3	11,0	4,4
2016	27	14	41	3,5	11,2	4,6
2017	16	8	24	2,0	6,5	2,7
2018	36	11	47	4,6	8,7	5,2
Средняя / Mean	25 ± 3	11 ± 1	37 ± 4	3,4 ± 0,4	8,7 ± 1,1	4,1 ± 0,4

Таблица 2. Кумулятивное число случаев и пораженность ВИЧ-инфекцией детского населения Республики Башкортостан в 2014–2018 гг. (в абсолютных значениях и на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста)

Table 2. Cumulative number of cases and prevalence of HIV infection of the child population of the Republic of Bashkortostan in 2014–2018 (in absolute values and per 100,000 child population of the appropriate age)

Годы / Years	Случаев/Cases			Пораженность / Prevalence		
	0–14 лет/ years old	15–17 лет/ years old	0–17 лет/ years old	0–14 лет/ years old	15–17 лет/ years old	0–17 лет/ years old
2014	166	15	181	22,6	11,3	20,9
2015	194	17	211	25,8	13,3	24,0
2016	212	20	232	27,6	15,9	26,0
2017	219	20	239	28,0	16,2	26,4
2018	226	37	263	28,8	29,1	28,9
Средняя / Mean	203 ± 10	22 ± 4	225 ± 14	26,6 ± 1,1	17,2 ± 3,1	25,2 ± 1,3

фицировано перинатально (93,6%), 23 (5,9%) — заразилось половым путем и 2 ребенка — через инъекционные наркотики (0,5%) [6]. В Челябинской области в 2015–2017 гг. среди детей, заразившихся половым путем, 88,9% были женского пола [7]. На Юге Киргизской Республики был отмечен случай внутрибольничной вспышки ВИЧ-инфекции среди детей [8]. Определение путей передачи ВИЧ-инфекции среди детского населения имеет значение с точки зрения первичной профилактики. Также исследуется возможная связь пути передачи ВИЧ-инфекции детям с дальнейшим клиническим течением заболевания [9]. Изучаются особенности клиники сопутствующих заболеваний ВИЧ-инфицированных детей [10]. Одной из проблем является сочетанное течение ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди детей и подростков [11]. Результаты исследования заболеваемости ВИЧ-инфекцией детского населения применяются при организации медицинской помощи данной категории пациентов. В частности, на основании анализа этих данных определяется потребность в паллиативной помощи детскому населению [12]. С целью разработки

мероприятий по улучшению показателей здоровья и совершенствованию оказания медицинской и социальной помощи проводятся медико-социальные исследования воспитанников домов ребенка, оставшихся без попечения родителей, рожденных ВИЧ-положительными женщинами [13]. Таким образом, распространение ВИЧ-инфекции среди детского населения является актуальной социально значимой проблемой современного здравоохранения.

Цель исследования: оценка показателей заболеваемости, пораженности, структуры по полу и путям передачи ВИЧ-инфекции среди детского населения Республики Башкортостан (РБ) в период с 2014 по 2018 гг.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование данных о зарегистрированных случаях ВИЧ-инфекции среди детского населения в возрасте 0–17 лет за период с 2014 по 2018 г. При проведении исследования использовались статистические данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РБ о численности населения в возрастных группах 0–14 лет,

Таблица 3. Структура впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции по полу среди детского населения Республики Башкортостан в 2014–2018 гг. (в абсолютных значениях и в %)

Table 3. Structure of newly diagnosed HIV cases by sex among the child population of the Republic of Bashkortostan in 2014–2018 (in absolute values and in %)

Годы /Years	Пол/Sex	Возрастные группы (лет) / Age group (years)			
		0–14		15–17	
		случаев/cases	%	случаев/cases	%
2014	мужской/male	13	52,0	1	12,5
	женский/female	12	48,0	7	87,5
2015	мужской/male	15	60,0	2	14,3
	женский/female	10	40,0	12	85,7
2016	мужской/male	15	55,6	3	21,4
	женский/female	12	44,4	11	78,6
2017	мужской/male	7	43,8	2	25,0
	женский/female	9	56,3	6	75,0
2018	мужской/male	17	47,2	4	36,4
	женский/female	19	52,8	7	63,6
2014–2018	мужской/male	67	51,9	12	21,8
	женский/female	62	48,1	43	78,2

15–17 лет и 0–17 лет, Управления Роспотребнадзора по РБ, ГКУЗ РБ Медицинский информационно-аналитический центр, ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями о численности детей с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, и находящихся на диспансерном учете, составленные на основании данных учетных форм: № 266у-88 «Оперативное донесение о случае ВИЧ-инфекции», № 58-у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании; пищевом, остром, профессиональном отравлении; необычной реакции на прививку», № 309/у «Извещение о новорожденном, рожденном ВИЧ-инфицированной матерью», № 310/у «Донесение о снятии с диспансерного наблюдения ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью», № 311/у «Донесение о подтверждении диагноза у ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной матерью», № 313/у «Извещение о случае завершения беременности у ВИЧ-инфицированной женщины». Данные анализировались по возрастным группам 0–14 и 15–17 лет. Использовались методы: статистического наблюдения, сводки и группировки данных, расчета относительных величин, расчета темпа прироста показателей. Статистический анализ проводился с использованием программных продуктов Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и их обсуждение

Средний уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией ($M \pm m$ при уровне надежности 95%) в 2014–

2018 гг. среди детей 0–14 лет составил $3,4 \pm 0,4$, среди подростков 15–17 лет он был в 2,6 раз выше — $8,7 \pm 1,1$, в возрасте 0–17 лет $4,1 \pm 0,4$ на 100 тыс. детей соответствующего возраста (табл. 1). При анализе динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией можно отметить, что значения ее уровня в течение пяти лет не имели ежегодной тенденции к уменьшению или увеличению. Однако в 2018 г. по сравнению с 2014 г. заболеваемость выросла: среди детей 0–14 лет — на 35,3%, среди подростков 15–17 лет — на 45,0%, среди детей 0–17 лет — на 36,8%.

В среднем за период пораженность ВИЧ-инфекцией ($M \pm m$ при уровне надежности 95%) в РБ составила среди детей 0–14 лет — $26,6 \pm 1,1$, среди подростков 15–17 лет — $17,2 \pm 3,1$, среди детского населения 0–17 лет — $25,2 \pm 1,3$ на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста (табл. 2). Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией детского населения в РБ в 2018 г. по сравнению с 2014 г. вырос: среди детей 0–14 лет — на 27,4%, среди подростков 15–17 лет — в 2,6 раз, в возрастной группе 0–17 лет — на 38,3%.

Структура ВИЧ-инфицированных детей по полу была различна в возрастных группах 0–14 лет и 15–17 лет. В среднем за пять лет среди детей в возрасте 0–14 лет показатель удельного веса детей мужского и женского пола, с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, находился на сравнительно одинаковом уровне 51,9% и 48,1% соответственно (табл. 3). Среди подростков в возрасте 15–17 лет в данный пе-

Таблица 4. Структура впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди детского населения Республики Башкортостан по путям передачи вируса в 2014–2018 гг. (в %)

Table 4. Structure of newly diagnosed HIV cases among the child population of the Republic of Bashkortostan by transmission routes of the virus in 2014–2018 (in %)

Возрастные группы (лет) / Age group (years)	Пути передачи вируса / Transmission routes of the virus			
	Перинатальная передача / Perinatal transmission	Парентеральный / Parenteral	Половой / Sexual	Эпидемиологическое расследование / Epidemiological investigation
0–14	96,8%	0,8	0,8	1,6
15–17	—	9,1	90,9	—

тире означает, что явление отсутствует; a dash indicates that the phenomenon is missing

Таблица 5. Возрастная структура впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди детей 0–14 лет в Республике Башкортостан в 2014–2018 гг. (в абсолютных значениях и в %)

Table 5. Age structure of newly diagnosed HIV cases among children aged 0–14 in the Republic of Bashkortostan in 2014–2018 (in absolute values and in %)

Годы / Years	Возрастные группы (лет) / Age group (years)									
	от 0 до 1 / from 0 to 1		от 1 до 2 / from 1 to 2		от 2 до 5 / from 2 to 5		от 5 до 11 / from 5 to 11		от 11 по 14 / from 11 to 14	
	случаев / cases	%	случаев / cases	%	случаев / cases	%	случаев / cases	%	случаев / cases	%
2014	5	20,0	8	32,0	7	28,0	3	12,0	2	8,0
2015	16	64,0	—	—	5	20,0	3	12,0	1	4,0
2016	19	70,4	5	18,5	—	—	3	11,1	—	—
2017	7	43,8	—	—	6	37,4	3	18,8	—	—
2018	25	69,4	2	5,6	6	16,7	3	8,3	—	—
2014–2018	72	55,8	15	11,6	24	18,6	15	11,6	3	2,4

тире означает, что явление отсутствует; a dash indicates that the phenomenon is missing

риод регистрировалось значительное преобладание женского пола (78,2%) по сравнению с ВИЧ-инфицированными мужского пола (21,8%).

В данных возрастных группах были существенные различия в структуре путей передачи ВИЧ-инфекции. Среди детей 0–14 лет — 96,8% (125 случаев) заразились в результате перинатальной передачи ВИЧ, 0,8% (1 случай) — парентеральным, 0,8% (1 случай) — половым путем, 1,6% (2 случая) — находятся в стадии эпидемиологического расследования на предмет установления источника и пути заражения (табл. 4). Среди подростков 15–17 лет — 90,9% (50 случаев) заразились ВИЧ-инфекцией половым путем, остальные 9,1% (5 случаев) — парентеральным.

Важное значение для эффективной профилактики ВИЧ-инфекции среди детей является ее своевременное выявление. В возрасте от 0 до 1 года диагноз ВИЧ-инфекции был установлен 72 детям (55,8% от общего числа случаев в возрастной группе 0–14 лет), в возрасте от 1 года до 2 лет — 15 детям (11,6%) (табл. 5), во всех этих случаях установлена перинатальная передача

ВИЧ. Значительному числу детей диагноз ВИЧ-инфекции был поставлен в возрасте 2 лет и старше: в возрасте от 2 до 5 лет — 24 детям (18,6%), от 5 до 11 лет — 15 детям (11,6%). При этом было определено, что у 38 детей (29,4% среди детей 0–14 лет), относившихся к возрастной группе от 2 до 11 лет, заражение произошло в результате перинатальной передачи ВИЧ-инфекции, 1 случай (0,8%) находится в стадии эпидемиологического расследования. Основной причиной поздней диагностики ВИЧ-инфекции у детей являлся серонегативный период у матери во время беременности. Средний уровень частоты перинатальной передачи ВИЧ-инфекции за пятилетний период составил $3,9 \pm 0,9\%$. Удельный вес возрастной группы от 11 по 14 лет составил 2,4%, в том числе для нее были характерны 1 случай (0,8%) парентерального, 1 случай (0,8%) полового пути передачи ВИЧ, 1 случай (0,8%) находится в стадии эпидемиологического расследования.

По подросткам в возрасте 15–17 лет был проведен анализ по группам обследования, в результате которого была выявлена ВИЧ-инфекция (табл. 6). Наибольший

Таблица 6. Структура впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди подростков 15–17 лет по группам обследования в Республике Башкортостан в 2014–2018 гг. (в абсолютных значениях и в %)
Table 6. Structure of newly diagnosed HIV cases among adolescents 15–17 years of age in the survey groups in the Republic of Bashkortostan in 2014–2018 (in absolute values and in %)

Группы обследования / Screening groups	Годы / Years						
	2014	2015	2016	2017	2018	2014—2018	
	случаев/cases					случаев/cases	%
Наркомания / Drug addiction	—	4	1	—	—	5	9,1
ИППП / STI	1	—	3	—	—	4	7,2
Беременные/ Pregnant women	2	2	4	3	1	12	21,8
Заклученные ФСИН / Imprisoned	—	1	—	—	2	3	5,5
Клинические показания / Clinical indication	1	2	6	—	3	12	21,8
Прочие / Other	3	4	—	3	4	14	25,5
Эпидемиологическое расследование /Epidemiological investigation	1	1	—	2	1	5	9,1
Всего / Total	8	14	14	8	11	55	100,0

тире означает, что явление отсутствует; note: a dash indicates that the phenomenon is missing

удельный вес составила группа «прочие» — 25,5% (14 случаев), чаще всего это были подростки, у которых ВИЧ-инфекция была выявлена при медицинских осмотрах, обследованиях при поступлении в медицинские организации для оперативных вмешательств. Существенную долю составили беременные — 21,8% (12 случаев). Клинические показания к обследованию имели также 21,8% (12 случаев). В результате эпидемиологического расследования было выявлено 9,1% (5 случаев). Особую группу составляли 9,1% (5 случаев) подростков, заразившихся парентерально при потреблении инъекционных наркотиков (4 девушки и 1 юноша). В 7,2% (4 случая) ВИЧ-инфекция сочеталась с инфекциями, передающимися преимущественно половым путем (ИППП), и была выявлена при лечении данных заболеваний. Регистрировалась ВИЧ-инфекция и среди подростков, являющихся заключенными колоний для несовершеннолетних Федеральной службы исполнения наказаний России (ФСИН России) — 5,5% (3 случая).

Выводы

1. В 2018 г. по сравнению с 2014 г. в регионе регистрировался рост показателей заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией детского населения, как в возрастной группе 0–14 лет, так и — 15–17 лет.

2. Основная часть детей в РБ в возрасте 0–14 лет заразилась ВИЧ-инфекцией в результате перинатальной передачи вируса — 96,8%. У 29,4% детей с перинатальной передачей ВИЧ-инфекции заболевание было выявлено в возрасте 2 года и старше. Данные результаты обуславливают необходимость усиления работы по выявлению ВИЧ-инфицированных среди беременных женщин и их детей, и своевременному проведению им химиопрофилактики.

3. В возрастной группе 15–17 лет в РБ преобладал половой путь передачи ВИЧ — 90,9%. В структуре, заразившихся ВИЧ-инфекцией, подростки женского пола составляли 78,2%. Среди ВИЧ-инфицированных подростков обоих полов 21,8% составляли девушки, диагноз которым был установлен при обследовании во время беременности. Эти данные свидетельствуют о том, что основным резервом для снижения показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди подростков, является улучшение работы по их информированию о мерах профилактики данного заболевания.

Литература/References:

1. Лобзин Ю.В., Коновалова Л.Н., Скрипченко Н.В. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации. Медицина экстремальных ситуаций. 2017; 60(2):8–22.
Lobzin Yu.V., Konovalova L.N., Skripchenko N.V. Prevalence of infectious diseases in children of the Russian Federation. *Medicina Ekstremal'nykh Situacij=Medicine of Extreme Situations*. 2017; 60(2):8–22. (In Russ.)
2. Перепелкина Н.Ю., Вяльцин С.В., Калинина Е.А., Мыльников И.Г. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией детского населения Оренбургской области. Общественное здоровье и здравоохранение. 2013; (2): 20–22.
Perepelkina N.Ju., Vyaltzin S.V., Kalinina E.A., Mylnikov I.G. Children's Aids morbidity in Orenburg region. *Obshchestvennoe Zdorov'e i Zdravoohranenie=Public Health and Health Care*. 2013; (2): 20–22. (In Russ.)
3. Тимченко В.Н., Ястребова Е.Б., Булина О.В. Перинатальная ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге и современная терапия сопутствующих вирусных инфекций. Детские инфекции. 2016; 15(1):24–29.
Timchenko V.N., Yastrebova E.B., Bulina O.V. Perinatal HIV-infection in Sankt Petersburg and modern therapy concomitant viral infections. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 15(1):24–29. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-24-29>

4. Матузкова А.Н., Суладзе А.Г., Рындич А.А., Твердохлебова Т.И. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ на Юге России. Журнал инфектологии. 2018; 10(3):91–107.
Matuzkova A.N., Suladze A.G., Ryndich A.A., Tverdokhlebova T.I. Actual issues in HIV infection and prevention of perinatal HIV transmission in the south of Russia. *Jurnal Infektologii=Journal Infectology*. 2018; 10(3):91–107. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-91-107>
5. Изтелеуова А.М., Бегайдарова Р.Х., Тимченко Н.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции у детей в Республике Казахстан. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; (6):53–56.
Izteleuova A.M., Begaydarova R.Kh., Timchenko N.A. Epidemiology of HIV infection in children in the Republic of Kazakhstan. *Mezhdunarodnyj Zhurnal Prikladnyh i Fundamental'nyh Issledovaniy=International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2019; (6): 53–56. (In Russ.)
6. Ястребова Е.Б., Самарина А.В., Фертих Е.К., Гугова Л.В. Педиатрические проблемы ВИЧ-инфекции и пути их решения в Санкт-Петербурге. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019; 11(1):31–37.
Yastrebova E.B., Samarina A.V., Fertyh E.K., Gutova L.V. Pediatric problems of HIV infection and solutions in Saint Petersburg. *VICH-Infekciya i Immunosupressii=HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019; 11(1):31–37. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-31-37>
7. Пищулов К.А., Ткаченко Е.А., Пушкарева О.С. Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей города Челябинска и Челябинской области. Педиатрический вестник Южного Урала. 2017; 2:65–70.
Pishchulov K.A., Tkachenko E.A., Pushkareva O.S. Analysis of child HIV infection morbidity in Chelyabinsk and Chelyabinsk region. *Pediatricheskij Vestnik YUzhnogo Urala=Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2017; 2:65–70. (In Russ.)
8. Абдыраева Б.Р., Бугубаева М.М., Мамаев Т.М., Жолдошев С.Т., Нарматова Э.Б. Распространенность ВИЧ-инфекции у детей на примере Ошской области Киргизской республики. Санитарный врач. 2018; 2:30–37.
Abdyrayeva B.R., Bugubayeva M.M., Mamayev T.M., Zholdoshev S.T., Narmatova E.B. Prevalence of HIV infection in children on the example of the Osh region in the Kyrgyz Republic. *Sanitarnyj Vrach=Sanitary Doctor*. 2018; 2:30–37. (In Russ.)
9. Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н. Естественное течение ВИЧ-инфекции у детей с учетом пути заражения. Детские инфекции. 2014; 13(4):13–17.
Denisenko V.B., Simovanyan E.N. Natural history of HIV-infection in children with the route of infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2014; 13(4):13–17. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-4-13-17>
10. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б. Этиологическая структура анемий у ВИЧ-инфицированных детей. Детские инфекции. 2019; 18(2): 20–23.
Daminov T.A., Tuychiev L.N., Khudaykulova G.K., Rakhmatullaeva S.B. Etiological structure of anemia in HIV-infected children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(2):20–23. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-20-23>
11. Тен М.Б., Литяева Л.А., Парфенова Т.А. Мониторинг случаев заболевания туберкулезом и ВИЧ-инфекцией у детей и подростков Оренбургской области. Детские инфекции. 2013; 12(4): 60–62.
Ten M.B., Lityaeva L.A., Parfenova T.A. monitoring of cases of tuberculosis and HIV infection in children and adolescents of the Orenburg region. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2013; 12(4): 60–62. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2013-12-4-60-62>
12. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Динамика и структура заболеваемости детского населения, потенциально обуславливающей потребность в паллиативной помощи. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (2):168–173.
Zelinskaya D.I., Terletskeya R.N. Dynamics and structure of child morbidity potentially causing the need for palliative care. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo=Pediatrics*. 2017; 96(2):168–173. (In Russ.)
13. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., Джангавадзе Н.Д. Медико-социальная помощь детям, рожденным ВИЧ-позитивными женщинами и оставшимся без попечения родителей. Детские инфекции. 2013; 12(4): 57–60.
Timchenko V.N., Arkhipova Y.A., Dzhangavadze N.D. Medical and social assistance to children born to HIV-positive women and left without parental care. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2013; 12(4): 57–60. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2013-12-4-57-60>

Информация о соавторах:

Валишин Дамир Асхатович (Damir Valishin), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with the Course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; damirval@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

Статья поступила 20.10.2019

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

Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных инфекций у детей младшего дошкольного возраста

С. А. ДРАКИНА, Н. К. ПЕРЕВОЩИКОВА, И. А. СЕЛИВЕРСТОВ

Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, РФ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — самые распространенные заболевания детей, основными причинами которых являются возрастные особенности иммунного реагирования, усугубляемые неблагоприятными перинатальными факторами, аллергией и повышенными контактами с потенциальными возбудителями (начало посещения детских дошкольных учреждений и др.). Цель: оценка эффективности применения препарата рекомбинантного интерферона α -2b для снижения заболеваемости ОРИ у детей дошкольного возраста.

На протяжении одного года под наблюдением находилось 50 детей (средний возраст $29,2 \pm 0,97$ мес.), посещающих ДОО №252 г. Кемерово. У 25 детей основной группы для профилактики ОРИ в предэпидемический период использовали интраназально препарат рекомбинантного интерферона α -2b — мазь ВИФЕРОН® по 2500 МЕ 2 раза в день в течение 14 дней, в последующие 4 недели — по 2500 МЕ 2 раза в день 3 раза в неделю.

Результаты: На фоне использования рекомбинантного интерферона α -2b у детей основной группы отмечалось статистически значимое уменьшение частоты заболеваемости ОРИ, пневмонией, отитом, исчезновение патологических симптомов в носоглотке. Регистрировалось увеличение уровня противовирусных цитокинов (IFN- α , $p = 0,0088$, IFN- γ , $p = 0,0014$) и снижение концентрации провоспалительных (IL-1 β , $p = 0,0072$). В 2 раза уменьшилось носительство *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Candida albicans*. Снижение титра антител к *Str. pyogenes* ($p = 0,0251$), *Str. pneumoniae* ($p = 0,0491$), *Branchamella catarrhalis* ($p = 0,0369$), *Haemophilus influenzae* ($p = 0,0251$) свидетельствует об уменьшении сенсибилизации организма ребенка к микробным антигенам.

Ключевые слова: дети, адаптация, острые респираторные инфекции, цитокины, рекомбинантный интерферон альфа-2b, ВИФЕРОН®

The effectiveness of the use of the drug recombinant interferon alfa-2b for the prevention of acute respiratory infections in preschool children

S. A. Drakina, N. K. Perevoschikova, I. A. Seliverstov

Kemerovo state medical University of the Ministry of health of Russia, Kemerovo, Russia

Acute respiratory infections (ARI) are the most common diseases of children, the main reasons for which are the age-related characteristics of the immune response, exacerbated by adverse perinatal factors, allergies, and increased contact with potential pathogens (the beginning of visits to preschool institutions, etc.).

Objective: to evaluate the effectiveness of the use of the drug recombinant interferon α -2b to reduce the incidence of acute respiratory infections in preschool children.

Throughout the year, there were 50 children under observation (average age 29.2 ± 0.97 months) attending preschool institutions. Recombinant interferon α -2b, ointment — VIFERON® 2500 IU 2 times a day for 14 days, in the next 4 weeks — 2500 IU 2 times a day 3 times a week was used for 25 children of the main group for the prevention of ARI in the pre-epidemic period.

Results: The use of recombinant interferon α -2b in children of the main group showed a statistically significant decrease in the incidence of ARI, pneumonia, otitis, and the disappearance of pathological symptoms in the nasopharynx. An increase in the level of antiviral cytokines (IFN- α , $p = 0.0088$, IFN- γ , $p = 0.0014$) and a decrease in the concentration of pro-inflammatory (IL-1 β , $p = 0.0072$) were recorded. Carriage of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Candida albicans* decreased by 2 times. Decrease in titer of antibodies to *Str. pyogenes* ($p = 0.0251$), *Str. pneumoniae* ($p = 0.0491$), *Branchamella catarrhalis* ($p = 0.0369$), *Haemophilus influenzae* ($p = 0.0251$) indicates a decrease in the sensitization of the child's organism to microbial antigens.

Keywords: children, adaptation, acute respiratory infections, cytokines, recombinant interferon alfa-2b, VIFERON®

Для цитирования: С.А. Дракина, Н.К. Перевощикова, И.А. Селиверстов. Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных инфекций у детей младшего дошкольного возраста. Детские инфекции. 2019; 18(4):25-31 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-25-31>

For citation: S.A. Drakina, N.K. Perevoschikova, I.A. Seliverstov. The effectiveness of the use of the drug recombinant interferon alfa-2b for the prevention of acute respiratory infections in preschool children. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):25-31 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-25-31>

Контактная информация: Дракина Светлана Альбертовна (Svetlana Drakina), к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, КеГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия; PhD, Associate Professor, Department of polyclinic pediatrics and propaedeutics of children's diseases, Kemerovo State Medical University, Russia; sdrakina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7680-6578>

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают лидирующее место в структуре заболеваемости детей. Причины острых респираторных заболеваний можно разделить на 2 группы: 1-я, связанная с особенностями иммунного реагирования (предрасположенность к Th2 типу иммунного ответа, неблагоприятные перинатальные факторы, курение матери); 2-я группа, определяемая контактами с потенциальными возбудителями, которые в условиях сниженного иммунного реаги-

рования проявляются в виде очередного эпизода ОРИ (начало посещения детских дошкольных учреждений, неоправданно широкие контакты внутри семьи и с окружающими и др.) [1, 2].

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что большинство детей в течение года переносят от 3 до 5 эпизодов ОРИ, причем пик заболеваемости приходится на ранний возраст, характерной особенностью которого является преходящая функци-

ональная несостоятельность иммунной системы [3]. Современные достижения в области изучения иммуно-регуляторных механизмов инфекционного процесса показали, что основную роль в активации и регуляции процессов иммунного ответа, определяющих тяжесть и длительность течения болезни, играют цитокины [4]. Регулируя иммунные и воспалительные реакции, цитокины с одной стороны выполняют защитные функции, а другой — участвуют в патогенезе различных заболеваний. Чрезмерно высокий уровень провоспалительных цитокинов и дисбаланс в цитокиновой системе указывает на возможность возникновения нежелательных иммунологических процессов, способствующих развитию оксидативного стресса, системной аутофагоцитарной патологии, ДВС-синдрома, шока, полиорганной недостаточности [5]. Цитокины осуществляют взаимосвязь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для адекватной организации и регуляции единой защитной реакции [6]. Одним из цитокинов, участвующих в воспалительной реакции, является интерлейкин-1 (ИЛ-1), входящий в группу провоспалительных цитокинов, способный стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать клеточную пролиферацию, инициировать или супрессировать экспрессию определенных генов [7]. В качестве медиатора воспаления ИЛ-1 способен опосредовать развитие системного острофазного ответа. С повышенным уровнем этого цитокина в крови сопряжены лихорадка, анорексия, активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазных белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ, активация остеобластов. Кроме того, ИЛ-1 может стимулировать собственный синтез [8].

Интерлейкин-4 блокирует продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами. Основная функция ИЛ-4 — контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов. ИЛ-4 может активировать Т-лимфоциты и ингибирует натуральные киллеры. В еще большей степени проявляется его ингибирующее действие в отношении моноцитов/макрофагов, а также в угнетении антителазависимого фагоцитоза. Многие иммуномодулирующие эффекты опосредованы его влиянием на продукцию других цитокинов [9].

Важнейшими противовоспалительными цитокинами являются интерферон-гамма (IFN- γ) и интерферон альфа (IFN- α). IFN- γ продуцируется активированными Т-лимфоцитами и натуральными киллерами, являясь главным медиатором клеточного ответа в реакции гиперчувствительности замедленного типа. Продукция IFN- γ Т-лимфоцитами запускается при распознавании комплекса антигенного пептида с собственными молекулами гистосовместимости и регулируется другими цитокинами — типичным стимулятором ИЛ-2 и типичным ингибитором ИЛ-10. Уровень продукции IFN- γ при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием

определенной субпопуляции Т-хелперов: Th-1 или Th-2 [10]. Функция IFN- γ — активация макрофагов, их микробицидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, простагландинов [11]. IFN- γ повышает функциональную активность цитотоксичных Т-лимфоцитов и является главным медиатором клеточного иммунитета. Высокий уровень его продукции обычно ассоциируется с эффективным иммунным ответом против внутриклеточных патогенов [12, 13].

Интерферон альфа препятствует вирусному инфицированию клеток, изменяет свойства клеточной мембраны, предотвращает адгезию и проникновение вируса внутрь клетки, инициирует синтез ряда специфических ферментов, нарушает синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. IFN- α стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентными клетками, модулирует активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете. Изменяя цитоскелет мембраны клетки, метаболизм IFN- α предотвращает пролиферацию клеток, в том числе опухолевых.

Таким образом, цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение инфекционного агента, обеспечения его локализации и последующей ликвидации, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы не развивалась воспалительная реакция.

У детей с повторными ОРВИ имеет место повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов, пониженный уровень лизоцима и секреторного IgA, дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, снижена способность клеток к синтезу альфа- и гамма-интерферона. Снижение интерферон-индуцирующей активности лейкоцитов наблюдается в осенне-зимний период, чем возможно и определяются сезонные подъемы респираторных заболеваний. Имеющийся интерфероновый дефицит способствует формированию рецидивирующей ЛОР-патологии у детей и хронизации воспалительных процессов не только ЛОР-органов, но и бронхолегочной системы [2].

Для повышения устойчивости детей к респираторным инфекциям в период адаптации к дошкольным образовательным учреждениям (ДОУ) в неблагоприятный эпидемиологический период рекомендуют не ограничиваться применением специфических вакцинных препаратов и использовать препараты, стимулирующие естественную резистентность организма [3, 4]. Из препаратов интерферона в детской практике наиболее широко используется интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный. В педиатрической практике наиболее распространен отечественный препарат ВИФЕРОН®, обладающий иммуномодулирующим и противовирусным действием.

Цель: оценка эффективности применения рекомбинантного интерферона альфа-2b для снижения заболе-

ваемости ОРВИ у организованных детей в период адаптации к ДООУ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе детского образовательного учреждения №252 г. Кемерово на протяжении одного года. Под наблюдением находилось 50 детей раннего возраста, посещающих ясельную группу. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 2 до 3 лет, отсутствие противопоказаний к назначению препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b, наличие добровольного информированного согласия родителей. В качестве критериев исключения — наличие вакцинации против гриппа и противопоказаний для применения препарата ВИФЕРОН® (индивидуальная непереносимость компонентов препарата).

Для решения данной цели были поставлены задачи: изучить влияние рекомбинантного интерферона альфа-2b на состояние местного иммунитета верхних дыхательных путей; исследовать динамику уровня микробных антител на фоне локального применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b; провести сравнительное изучение частоты заболевания ОРВИ в течение года до использования препарата и года после.

Были сформированы две группы наблюдения. Основную группу составили 25 человек (средний возраст на момент рандомизации — $28,8 \pm 0,92$ мес.), в предэпидемический период получавшие мазь ВИФЕРОН® интраназально по схеме: 2500 МЕ (1 полоска длиной 0,5 см) 2 раза в день в течение 14 дней, в последующие 4 недели — по 2500 МЕ 2 раза в день 3 раза в неделю. Группу сравнения составили 25 детей (средний возраст $29,2 \pm 0,97$ мес.). Всем детям проводилось бактериологическое исследование — натощак мазок из носовой ротоглотки.

Иммуноаллергологическое исследование назофарингеального смыва проводили с помощью иммуноферментного анализа (набор фирмы ООО «Иммунотекс», Россия, включающий 11 антигенов условно-патогенных микроорганизмов преимущественно глоточного биотопа). Инфекционная панель для определения класса сенсибилизации по IgG иммунному ответу включала антигены следующих представителей условно-патогенной микрофлоры: *Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae*, *Str. mutans*, *St. aureus*, *St. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. Уровень сенсибилизации учитывали классами: 0 класс — антитела класса G (ATG) ниже 1,0 нг/мл, I класс — в пределах 1,0–2,5 нг/мл, II класс — 2,6–5,0 нг/мл, III класс — 5,1–10,0 нг/мл, IV класс — ATG свыше 10,0 нг/мл.

Уровень цитокинов IL-1 β , IL-4, IFN- γ и IFN- α в назофарингеальном смыве исследовали методом иммуноферментного анализа на коммерческих наборах ООО «Цитокин» (Россия). Назофарингеальный смыв получали ме-

тодом промывания носоглотки через носовые ходы 3 мл физиологического раствора.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8,0 (StatSoft). Математическая обработка результатов исследований проводилась с использованием описательных статистик: вычислялась средняя арифметическая вариационного ряда (M), ошибка средней арифметической ($\pm m$), среднеквадратичное отклонение. Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Выбор непараметрических методик обусловлен отсутствием нормального распределения в изучаемых выборках. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клинико-anamnestическое исследование показало, что основная группа и группа сравнения были сопоставимы по большинству анамнестических характеристик, отражающих наследственную предрасположенность к заболеваниям (здоровье и возраст родителей, течение настоящей беременности, особенности постнатального периода (кормление, вакцинацию, профилактику фонового патологического состояния)).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено, что все дети (100%) были от неблагополучно протекающей беременности. Так, хроническая гипоксия плода регистрировалась в 80% случаев, гестозы 1–2 половины беременности — в 68%, угроза прерывания беременности — в 48%, анемия — в 32%, маловодие и многоводие — в 16%. Носителем хронических инфекций, таких, как вирус простого герпеса, цитомегаловирус, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы являлась каждая третья женщина (36%). Анализ анамнестических данных детей первого года жизни показал, что до 3 месяцев на грудном вскармливании находилось 88% детей, до 6 мес. — 70%, до 9 мес. — 50%, до года — 30%, грудное молоко до 2 лет получали 4% детей. Среди инфекционных заболеваний каждый второй ребенок как основной группы, так и группы сравнения на первом году жизни перенес ОРВИ 1–2 раза, 3–4 раза — 16% детей основной и 32% группы сравнения; ≥ 5 раз — 16% основной группы и 20% группы сравнения. Течение ОРВИ осложнялось отитом у каждого пятого ребенка основной группы и каждого четвертого группы сравнения. Достаточно часто встречались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Каждый третий ребенок (32%) основной и каждый второй (48%) группы сравнения имели запоры. Диагноз atopического дерматита имели 36% детей из основной группы и 28% группы сравнения, у одного ребенка группы сравнения — бронхиальная астма, у одного ребенка основной группы — врожденный ихтиоз.

При распределении по группам здоровья преобладающее число детей относилось ко II группе здоровья. III группу имели 16% детей (врожденный порок сердца, киста селезенки, капиллярная гемангиома, фимоз, пупочная грыжа, ППЦНС с гидроцефальным синдромом, бронхиальная астма, врожденный ихтиоз). И только каждый третий ребенок раннего возраста был здоров (34%).

Изучение соматического статуса детей показало, что физическое развитие среди детей обеих групп было одинаковым. Каждый второй (52%) ребенок имел физическое развитие среднее гармоничное, каждый третий (30%) — дефицит массы тела, 18% детей имели низкое физическое развитие. У подавляющего большинства детей нервно-психическое развитие не соответствовало возрасту (84%), из них у 72% отмечалось нарушение речи в виде дислалии. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью отмечался у 8% детей из основной группы и у 12% — группы сравнения. Аллергические проявления на коже в виде покраснения, шелушения, зуда регистрировались у 12 (48%) детей из основной группы и у 15 (60%) группы сравнения.

При первичном осмотре оториноларингологом у всех детей отмечались признаки ранней реконвалесценции ОРВИ. У подавляющего большинства детей обеих групп наблюдалась гиперемия задней стенки глотки и дужек (84%), налет на миндалинах и языке имели 32% детей основной и 20% — контрольной группы. Гипертрофия небных миндалин I—II степени встречались у 10 (40%) детей основной группы и у 18 (72%) детей из группы сравнения. Слизисто-гнойное отделяемое из носа отмечалось у 64% детей из основной группы и у 56% детей группы сравнения.

По завершении использования интраназально мази ВИФЕРОН® среди детей основной группы отмечалось достоверное уменьшение и исчезновение патологических признаков в носоглотке относительно детей группы сравнения. Так, в 1,5 раза уменьшилось количество детей с гиперемией задней стенки глотки и дужек, в два раза — с гипертрофией небных миндалин I—II степени ($p = 0,0001$), в четыре раза уменьшилось количество детей с налетом на миндалинах и языке ($p = 0,0369$).

При изучении бактериального пейзажа верхних дыхательных путей у детей обеих групп преобладали *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Candida albicans* (10^4 – 10^5) (табл. 1).

По завершении использования мази ВИФЕРОН® бактериальная обсемененность уменьшилось в 2 раза. Если до лечения выявлялись микробные ассоциации, то по окончании интраназального применения рекомбинантного интерферона альфа-2b микробиота верхних дыхательных путей была представлена одним микроорганизмом. Учитывая, что бактериальное присутствие может быть транзитным, для выявления возможности хронизации воспалительного процесса использовали иммуноаллергическое исследование.

У всех детей обеих групп до начала исследования выявились антитела ко всем 11 антигенам условно-патогенных микроорганизмов (табл. 2).

Высокий уровень антител класса G свидетельствует о наличии хронического инфицирования, объясняющего частоту бактериальных осложнений. Среди детей основной группы после применения интерферона альфа-2b статистически значимо снизился титр антител III класса к *Streptococcus pyogenes* ($p = 0,0251$) и *Streptococcus pneumoniae* ($p = 0,0491$), титр антител II класса к *Branchamella catarrhalis* ($p = 0,0369$), титр антител I класса к *Haemophilus influenzae* ($p = 0,0251$). Данные условно-патогенные микроорганизмы являются основными возбудителями пневмонии и отита, что объясняет высокий процент наличия данной патологии в обеих группах.

Положительные изменения коснулись и цитокиновой системы (табл. 3).

По завершении использования интраназально мази ВИФЕРОН® среди детей основной группы статистически значимо увеличился уровень противовоспалительных цитокинов, обладающих выраженным противовирусным эффектом — IFN- α ($p = 0,0088$) и IFN- γ ($p = 0,0014$), тогда как среди детей группы сравнения данные показатели остались неизменными. Статистически значимо снизилась концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 β , $p = 0,0072$).

При сравнении заболеваемости ОРВИ у детей в течение одного года до и года после профилактического использования мази ВИФЕРОН® снизилось количество детей, болеющих 3–4 раза и статистически достоверно уменьшилось число болеющих ≥ 5 раз (с 28% до 4%, $p = 0,0244$). В группе сравнения число детей, болеющих 3–4 и ≥ 5 раз, осталось неизменным и статистически значимо отличалось от детей основной группы ($p = 0,0311$, $p = 0,0116$). При заболевании ОРВИ симптомы общей интоксикации среди детей основной группы были выражены незначительно, сон и аппетит не страдали. Со стороны верхних дыхательных путей отмечались легкие катаральные явления в виде гиперемии ротоглотки и слизистого отделяемого из носа, сохраняющиеся 4–6 дней. В то время, как среди детей группы сравнения отмечалась большая выраженность симптомов интоксикации, температура достигала фебрильных цифр. Регистрировались жалобы на недомогание, пониженный аппетит, сохранявшиеся до 7 дней. Со стороны верхних дыхательных путей катаральные явления (гиперемия ротоглотки, зернистость задней стенки глотки, слизисто-гнойное отделяемое из носа) были выражены значительно и сохранялись 8–10 дней. Среди детей группы сравнения 5 детей были госпитализированы в стационар, из них 2 ребенка в отделение реанимации по поводу стеноза гортани II степени на фоне острого ларинготрахеита. В 1,5 раза меньше была продолжительность заболевания у детей основной группы по сравнению с группой сравнения ($8,22 \pm 0,86$ дней в ос-

Таблица 1. Бактериальное исследование верхних дыхательных путей (%)
Table 1. Bacterial examination of the upper respiratory tract (%)

		Основная (n = 25)		Группа сравнения (n = 25)		Р парные
		До (1)	После (2)	До (3)	После (4)	
<i>St. aureus</i>	Зев	14	7	10	11	P1–2 = 0,0449
	Нос	9	2	7	8	P1–2 = 0,0187
<i>Str. mutans</i>	Зев	1	1	1	2	
	Нос	0	0	0	0	
<i>E. coli</i>	Зев	1	0	2	1	
	Нос	0	0	3	4	
<i>St. epidermidis</i>	Зев	1	1	3	4	
	Нос	8	2	7	7	P1–2 = 0,0369
<i>Str. haemolyticus</i>	Зев	5	6	5	5	
	Нос	3	3	5	3	
<i>Candida albicans</i>	Зев	15	7	11	11	P1–2 = 0,0227
	Нос	0	0	1	2	
<i>Str. anginosus</i>	Зев	0	0	3	2	
	Нос	0	0	1	1	
<i>Str. mitis</i>	Зев	1	1	2	1	
	Нос	1	1	2	1	
<i>Str. salivarius</i>	Зев	0	0	2	2	
	Нос	0	0	0	0	
<i>Str. viridans</i>	Зев	0	0	1	2	
	Нос	0	0	0	1	
<i>Neisseria sicca</i>	Зев	3	2	1	1	
	Нос	2	0	1	1	
<i>Str. oralis</i>	Зев	3	7	3	5	
	Нос	1	0	1	1	
<i>Carynebac. pseudodiphtheriticum</i>	Зев	1	1	1	1	
	Нос	1	1	1	1	
<i>Carynebac. xerosis</i>	Зев	1	0	0	0	
	Нос	0	0	1	1	

новой группе против $14,08 \pm 1,05$ в группе сравнения, $p = 0,0462$). Среди детей основной группы случаев пневмонии не было отмечено ($p = 0,0111$), тогда как каждый пятый ребенок группы сравнения ее перенес ($p = 0,0048$). Одним из частых осложнений являлись отиты, которые статистически достоверно чаще регист-

рировались среди детей, не получавших интерферона альфа-2b (1 (4%) против 8 (32%), $p = 0,0016$).

Таким образом, использование мази ВИФЕРОН® в период адаптации к ДООУ приводит к значительному снижению заболеваемости у наиболее восприимчивых к инфекции детей ясельного возраста.

Таблица 2. Уровень антител к представителям условно-патогенной микрофлоры (%)
Table 2. The level of antibodies to representatives of opportunistic microflora (%)

Возбудители		Основная (n = 25)		Группа сравнения (n = 25)		Р парные
		До (2)	После (4)	До (1)	После (3)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	I	20 (80%)	23 (92%)	22 (88%)	25 (100%)	P2—4 = 0,0251
	II	0	2 (8%)	2 (8%)	0	
	III	5 (20%)	0	1 (4%)	0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	I	15 (60%)	18 (72%)	18 (72%)	23 (92%)	P3—4 = 0,0491
	II	4 (16%)	6 (24%)	4 (16%)	1 (4%)	
	III	6 (24%)	1 (4%)	3 (12%)	1 (4%)	
<i>Streptococcus mutans</i>	I	23 (92%)	21 (84%)	21 (84%)	23 (92%)	
	II	2 (8%)	3 (12%)	2 (8%)	2 (8%)	
	III	0	1 (4%)	2 (8%)	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	I	24 (96%)	23 (92%)	23 (92%)	25 (100%)	
	II	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)	0	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	I	22 (88%)	20 (80%)	23 (92%)	21 (84%)	
	II	3 (12%)	5 (20%)	2 (8%)	4 (16%)	
<i>Escherichia coli</i>	I	25 (100%)	22 (88%)	23 (92%)	21 (84%)	
	II	0	3 (12%)	2 (8%)	4 (16%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	I	24 (96%)	25 (100%)	24 (96%)	24 (96%)	
	II	1 (4%)	0	1 (4%)	1 (4%)	
<i>Proteus vulgaris</i>	I	23 (92%)	22 (88%)	24 (96%)	25 (100%)	
	II	2 (8%)	3 (12%)	0	0	
	III	0	0	0	0	
	IV	0	0	1 (4%)	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	I	24 (96%)	22 (88%)	23 (92%)	23 (92%)	
	II	1 (4%)	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)	
	III	0	0	0	0	
	IV	0	0	1 (4%)	0	
<i>Branchamella catarrhalis</i>	I	15 (60%)	22 (88%)	16 (64%)	17 (68%)	P2—4 = 0,0369
	II	8 (32%)	2 (8%)	4 (16%)	4 (16%)	
	III	2 (8%)	1 (4%)	5 (20%)	4 (16%)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	I	25 (100%)	20 (80%)	21 (84%)	22 (88%)	P2—4 = 0,0251
	II	0	5 (20%)	1 (4%)	3 (12%)	
	III	0	0	2 (8%)	0	
	IV	0	0	1 (4%)	0	

Выводы:

1. На фоне использования мази ВИФЕРОН® улучшается состояние местного иммунитета, о чем свидетельствует повышение противовирусных цитокинов — IFN-α и IFN-γ и снижение провоспалительных — ИЛ-1β.

2. Изучение концентрации микробных антител в динамике позволяет контролировать уровень сенсибилизации к микроорганизмам и своевременно профилактировать бактериальные осложнения при ОРВИ.

Таблица 3. Динамика уровня цитокинов на фоне приема рекомбинантного интерферона альфа-2b ($M \pm m$)
Table 3. Dynamics of cytokines in patients receiving recombinant interferon alfa-2b ($M \pm m$)

	Норма (пг/мл)	Основная группа (n = 25)		Группа сравнения (n = 25)		Р парные
		До исслед. (1)	После исслед. (2)	До исслед. (3)	После исслед. (4)	
IFN- α	0–5	4,09 $\pm$ 0,44	9,89 $\pm$ 1,52	6,15 $\pm$ 1,26	6,67 $\pm$ 0,77	P1–2 = 0,0088
IFN- γ	до 2	2,97 $\pm$ 0,12	6,62 $\pm$ 0,11	4,06 $\pm$ 0,13	4,26 $\pm$ 0,06	P1–2 = 0,0014
IL-1 β	5–260	29,21 $\pm$ 4,54	15,15 $\pm$ 2,29	25,97 $\pm$ 3,12	25,92 $\pm$ 4,16	P1–2 = 0,0072
IL-4	0–10	6,66 $\pm$ 0,74	5,35 $\pm$ 1,09	6,2 $\pm$ 0,97	5,93 $\pm$ 0,46	

3. Наиболее простым и физиологичным методом у детей раннего возраста является интраназальное применение мази.

Литература/References:

- Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М., Тагизаде Т.Г., Таранушенко Т.Е. Инфекции у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах. Детские инфекции. 2007; 6(2):49–52. Namazova L.S., Botvineva V.V., Torshkhoeva R.M., Tagizade T.G., Taranushenko T.E. Infections in frequently ill children living in Metropolitan areas. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2007; 6(2):49–52. (In Russ.)
- Мигачева Н.Б., Каганова Т.И., Аронова А.В. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями: проблемы ведения пациентов и пути их решения. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(2): 78–84. Migacheva N. B., Kaganova T. I., Aronova A. V. Features of acute respiratory infections in children with allergic diseases: problems of patient management and their solutions. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*. 2013; 12(2):78–84. (In Russ.)
- Карпова Н.И., Малезик Л.П. Цитокиновый профиль и фагоцитоз у детей часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями. Вестник современной клинической медицины. 2010; 3(1):85. Karpova N.I., Malezhik L.P. Cytokine profile and phagocytosis in children frequently ill with acute respiratory viral infections. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2010; 3(1):85. (In Russ.)
- Карпова Н.И., Малезик Л.П. Состояние системы иммунитета у детей, с острыми респираторными вирусными инфекциями. Тюменский медицинский журнал. 2011; 2:33–34. Karpova N.I., Malezhik L.P. state of the immune system in children with acute respiratory viral infections. *Tyumen Medical Journal*. 2011; 2:33–34. (In Russ.)
- Молочный В.П., Новик Е.С., Обухова Г.Т. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитом. Детские инфекции. 2007; 6(2):10–12. Molochniy V.P., Novik E.S., Obukhova G.T. Cytokine profile of cerebrospinal fluid in children with enteroviral and meningococcal meningitis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2007; 6(2):10–12. (In Russ.)
- Кетлинский С.А., Ищенко А.П. Цитокины и их антагонисты: теория и практика. Иммунология. 1999; 1(3–4):16. Kellinskiy S.A., Ishchenko A.P. Cytokines and their antagonists theory and practice. *Immunology*. 1999; 1(3–4):16. (In Russ.)
- Павлышин Г.А., Слободян А.И. Состояние иммунной системы с артериальной гипертензией. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 1: 56–59. Pavlyshyn G.A., Slobodyan A.I. The immune system with arterial hypertension. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2013; 1:56–59. (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Шульпенкова Ю.О., Лукина Е.А. Классические провоспалительные цитокины и их биологические эффекты при заболеваниях печени. Молекулярная медицина. 2003; 3:34–43. Ivashkin V.T., Shulpenkova Yu.O., Lukina E.A. Classical pro-inflammatory cytokines and their biological effects in liver disease. *Molecular Medicine*. 2003; 3:34–43. (In Russ.)
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: «Фантазия», 2008:549. Kellinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb: «Fantasy», 2008:549. (In Russ.)
- Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. Детские инфекции. 2018; 17(1):17–22. Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. The role of cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 17(1):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>
- Бабик Р.К., Никушкина К.В., Бабик Т.М. Оценка уровня цитокинов у детей с манифестными и латентными внутриутробными герпетическими инфекциями. Цитокины и воспаление. 2014; 13(1):34–36. Babik R.K., Nikushkina K.V., Babik T.M. Assessment of cytokine levels in children with manifest and latent intrauterine herpetic infections. *Cytokines and Inflammation*. 2014; 13(1):34–36. (In Russ.)
- Бацкалевич Н.А., Вереvщиков В.К., Лагерева Ю.Г. Оценка иммунитета и иммунотропной терапии энтеровирусных менингитов. Инфекционные болезни. 2009; 7(3):30–34. Batskalevich N.A., Verevshchikov V.K., Lagereva Yu.G. Evaluation of immunity and immune therapy intraurethral meningitis. *Infectious Diseases*. 2009; 7(3):30–34. (In Russ.)
- Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. Цитокины и воспаление. 2002; 1(1):5–8. Kozlov V. A. Some aspects of the problem of Cytokines. *Cytokines and Inflammation*. 2002; 1(1):5–8. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Перевощикова Нина Константиновна (Nina Perevoschikova), д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической педиатрии и профилактики детских болезней, КемГМУ МЗ РФ, Кемерово, Россия; MD, Professor, Kemerovo State Medical University, Russia; nkp42@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4844-2898>
Селиверстов Илья Александрович (Ilya Seliverstov), ассистент кафедры поликлинической педиатрии и профилактики детских болезней, КемГМУ МЗ РФ, Кемерово, Россия; assistant, Kemerovo State Medical University, Russia; ilia_seliverstov92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3969-894X>

Статья поступила 28.10.2019

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.

Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования

А. В. ДМИТРИЕВ, Н. В. ФЕДИНА, Т. Г. ТКАЧЕНКО, Р. А. ГУДКОВ, В. И. ПЕТРОВА, Т. А. ФИЛИМОНОВА

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени И.П.Павлова Министерства здравоохранения, Рязань, РФ

Проведено добровольное анонимное анкетирование родителей ($n = 120$), студентов младших и старших курсов лечебного факультета медицинского университета ($n = 250$), врачей амбулаторного звена ($n = 45$) по вопросам вакцинации.

Среди родителей выявлено в целом положительное (60%) отношение к вакцинации, тем не менее присутствует высокая тревога (90%) в связи с возможным развитием поствакцинальных осложнений, а также отмечена недостаточная информированность и инертность в приобретении знаний по вопросам вакцинации. Среди студентов выявлена положительная тенденция в приобретении теоретических знаний о вакцинопрофилактике от младших курсов к старшим, однако среди них отмечена недостаточная практическая ориентированность. Врачи амбулаторного звена с осторожностью относятся к вакцинации, особенно детей с хроническими заболеваниями.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, вакцины, дети, Национальный календарь, приверженность, риск

Adherence to vaccination for various populations: survey results

A. V. Dmitriev, N. V. Fedina, T. G. Tkachenko, R. A. Gudkov, V. I. Petrova, T. A. Filimonova

Ryazan State Medical University, Russia

Voluntary anonymous questioning of groups of parents ($n = 120$), students of junior and senior courses of medical faculty ($n = 250$), outpatient doctors ($n = 45$) concerning vaccination is carried out.

Parents showed a generally positive (60%) attitude to vaccination, high anxiety (90%) in connection with the possible development of post-vaccination complications, as well as lack of awareness and inertia in acquiring knowledge about vaccination. The positive trend in knowledge among students from junior to senior courses is adjacent to the lack of practical orientation on vaccination. Outpatient doctors are cautious about vaccination, especially for children with chronic illnesses.

Keywords: vaccine prophylaxis, vaccines, children, national calendar, commitment, risk

Для цитирования: А. В. Дмитриев, Н. В. Федина, Т. Г. Ткаченко, Р. А. Гудков, В. И. Петрова, Т. А. Филимонова. Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования. Детские инфекции. 2019; 18(4):32-37 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37>

For citation: A. V. Dmitriev, N. V. Fedina, T. G. Tkachenko, R. A. Gudkov, V. I. Petrova, T. A. Filimonova. Adherence to vaccination for various populations: survey results. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):32-37 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37>

Контактная информация: Дмитриев Андрей Владимирович (Andrey Dmitriev), д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия; MD, Associate Professor, head of the Department of children's diseases with the course of hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; aakavd@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>

Общепризнанным методом контроля над инфекционными заболеваниями является вакцинопрофилактика [1–6]. Однако проведение иммунизации в педиатрической практике в настоящее время сопряжено со многими проблемами. Одной из них является снижение комплаентности между медицинскими работниками и пациентами по вопросам иммунопрофилактики, что, в свою очередь, влияет на приверженность населения к вакцинации. Во многом эта ситуация поддерживается антипрививочным движением, средствами массовой информации (СМИ), электронными и социальными контентами. Немаловажным является невежество родителей в вопросах вакцинопрофилактики, отсутствие знаний у врачей, их позиция «индивидуальной или разумной вакцинации» [7, 8].

Цель исследования: оценить приверженность вакцинации среди различных групп населения.

Материалы и методы исследования

Проводилось анонимное добровольное анкетирование с последующей обработкой результатов. Анкетирование включало оценку отношения к вакцинации трех групп населения: группу №1 составили 120 матерей, находящихся в ГБУ РО «ОДКБ имени Н.В. Дмитриевой» по уходу за детьми, группу №2 со-

ставили 250 студентов 4–6 курсов лечебного факультета РязГМУ, в группу №3 были включены ответы 45 врачей-педиатров амбулаторного звена. Разработанный опросник состоял из 30 вопросов с возможными вариантами ответов для родителей и 20 вопросов для студентов и врачей без предлагаемых вариантов ответов.

Результаты исследования оценивались путем сравнения ответов в опросниках внутри каждой группы.

Результаты и их обсуждение

Основным источником информации о вакцинах и вакцинации большинство родителей назвали медицинских работников (врачей поликлиник и стационаров (60%), около трети опрошенных получают информацию от знакомых или родственников (15,8%), или из интернета (15,8%). Одновременно, практически половина респондентов считает, что доступной медицинской литературы по прививкам недостаточно, а удовлетворены информацией от участкового врача только треть опрошенных. Предвзятым отношение к вопросам вакцинопрофилактики в СМИ считает 61,8% респондентов, но примерно четверть опрошенных (21%) матерей считают, что СМИ объективно отражают основные проблемы и вопросы вакцинации.

Таблица 1. Результаты опроса родителей
Table 1. Results of the parents' survey

Варианты ответов	Абсолютные значения (n = 120)	%
Вопрос №1. Основные источники информации о прививках, вакцинах?		
Врач	72	60
Знакомые и родные	19	15,8
Интернет и научно-популярная литература	19	15,8
Медицинская литература	6	5
Вопрос №2. Объективно ли отражается информация по вакцинации в СМИ?		
Не объективно, предвзято	74	61,6
Объективно	25	20,8
Затруднились с ответом («не знаю», «мне не интересно», «не читаю»)	21	17,5
Вопрос №3. Что беспокоит Вас больше всего при проведении вакцинации Вашему ребенку?		
Развитие осложнений и реакций	80	66,6
Нагрузка на иммунную систему	25	20,8
Введение с вакцинами ядов и вредных веществ	11	9,2
Причинение боли ребенку	4	3,3
Вопрос №4. Причина сохранения большого количества отказов от проведения прививок в обществе?		
Неграмотность родителей	54	45
Страх перед прививками	37	30,8
Негативное влияние СМИ	17	14,1
Затрудняюсь ответить	12	10
Вопрос №5. Какие вакцины более безопасны?		
Отечественные	53	44,2
Импортные	35	29
Не вижу разницы	13	10,8
Без разницы, все опасны	12	10

Развитие поствакцинальных осложнений и воздействие на иммунную систему волнует практически 90% респондентов, остальные опрошенные считают важным возможное введение с вакциной «вредных» консервантов и «ядов». Примечательно, что три четверти матерей (72%) считают, что перед проведением вакцинации обязательно нужен осмотр и консультация иммунолога, а четверть респондентов больше доверяют проведению прививок в платных центрах, чем в поликлинике.

Отечественным вакцинам доверяют 44% опрошенных, несколько меньше импортным — 29%. Не видят никакой разницы между качеством отечественных и зарубежных аналогов 10,8% матерей и столько же не доверяют вообще никаким вакцинам (10%). При этом практически три четверти опрошенных (72%) знают о су-

ществовании комбинированных вакцин, но относятся к ним отрицательно. Интересно, что причиной отказов от прививок подавляющее большинство самих матерей считают незнание и неграмотность родителей, страх перед осложнениями и реакциями, негативное влияние средств массовой информации (СМИ).

Половина из опрошенных знает о существовании Национального календаря прививок (НКП), но всего 14 из 120 матерей назвали точное количество вакцин, предусмотренных Национальным календарем, остальных затруднились с ответом. Большинство респондентов планируют или продолжают прививать ребенка (60%), так как вакцинация — это «надежная защита от инфекции». Интересно, что матери новорожденных и грудных детей более ответственно подходят к вопросам вакцинопрофилактики, большинство из них высказались за

Таблица 2. Результаты опроса родителей (продолжение)
Table 2. Results of the parent survey (continued)

Варианты ответов	Абсолютные значения (n = 120)	%
Вопрос №6. Знаете ли Вы о Национальном календаре профилактических прививок?		
Да, знаю	63	52,5
Нет, не знаю	57	47,5
Вопрос №7. Что такое реакция Манту?		
Варианты ответов	(n = 120)	%
Это диагностический тест	66	55
Это прививка	48	40
Не знаю	6	5
Вопрос №8. Необходимо ли ставить реакцию Манту для выявления туберкулеза?		
Варианты ответов	(n = 120)	%
Да, обязательно	94	78,3
Нет, не обязательно	17	14,2
Затруднились с ответом	9	7,5

обязательное проведение прививок. Около трети респондентов (33%) выступают категорически против иммунопрофилактики, считая ее «большой иммунной нагрузкой», а также придерживаются «осторожной», «по показаниям» вакцинации.

Анкетирование выявило знание подавляющего большинства родителей, что реакция Манту, проводимая ежегодно, является не прививкой, а диагностическим тестом (55%) и ее проведение необходимо для раннего выявления туберкулеза (79%). Однако 48 человек (40%) из опрошенных все-таки считают, что это прививка от туберкулеза, 6 взрослых женщин (5%) вообще не знают, что это такое, а 17 матерей (14%) не считают обязательным проведение диагностического теста.

Интересно, что половина опрошенных родителей считает себя компетентными в вопросах вакцинопрофилактики, при этом, если в поликлиниках была бы открыта «Школа вакцинации», готовность посещать занятия подтвердили только 30% матерей, еще 60% заявили, что вероятно они бы посещали эти школы.

Анкетирование студентов 4 курса проводилось через 2 недели после лекции по вакцинопрофилактике: 40% затруднились или дали неправильный ответ относительно числа профилактируемых вакцинами инфекций в НКП. К 5–6 курсу количество студентов, давших правильный ответ, увеличилось практически на треть, тем не менее, 24% старшекурсников, которым через 1,5 года придется работать практическими врачами, не смогли ответить на этот вопрос («много», «точно не знаю»). Как итог, треть студентов (32%) не знают точного количества вакцин в НКП.

Примечательно, что большинство (64%) студентов 4 курса справедливо считают себя некомпетентными в вопросах вакцинации, однако к старшим курсам студенты становятся более уверенными (сданы экзамены по педиатрии и инфекционным болезням) и количество

«компетентных» студентов увеличивается в 3 раза. Студентов, продолжающих критично оценивать свои знания, к старшим курсам уменьшается ровно наполовину. Тем не менее, 24% обучающихся обоих курсов не знают, что есть вакцина от кори и ветряной оспы и нет от скарлатины.

Большее доверие к качеству импортных вакцин высказали студенты 4 курса, к 5–6 курсу доверяющих отечественным вакцинам становится в 4 раза больше, однако большинство обучающихся не видели разницы между препаратами («главное, чтобы было безопасно»). Осторожное отношение студентов младших курсов к комбинированным вакцинам («большая нагрузка на иммунную систему» и др.) кардинально меняется через 1,5 года. Обучающиеся демонстрируют единодушие (100%) в положительном отношении к комбинированным вакцинам, что, по-видимому, является результатом полученных знаний.

Основными проблемами в вопросах вакцинации студенты называют недостаточную информированность населения по вопросам безопасности и поствакцинальных осложнений, защиты детей при отказе родителей от прививок, что в конечном итоге ведет к отказу от вакцинации. При этом, лишь четверть (27%) студентов положительно относятся к иммунопрофилактике против гриппа и вакцинируются ежегодно, остальные категорически против вакцинации и в будущем не собираются ее делать.

С возможностью одновременного введения вакцин в разные части тела не согласны уже 95% студентов старших курсов, объясняя это большой нагрузкой на иммунную систему ребенка. В результате 97% студентов старших курсов считают необходимым осмотр иммунолога перед проведением вакцинации.

Анкетирование врачей проведено у 45 специалистов амбулаторного звена различного возраста, стажа

Таблица 3. Результаты анкетирования студентов
Table 3. Student survey results

Варианты ответов	Абсолютные значения (n = 119)	%	Абсолютные значения (n = 131)	%
4 курс			5—6 курс	
Вопрос №1. Считаете ли Вы себя компетентным в вопросах вакцинации?				
Да	20	16,8	65	49,6
Нет	76	64	39	30
50/50	23	19,3	9	6,8
Не знаю	—	—	18	13,7
Вопрос №2. Сколько позиций включает НКП?				
12 вакцин	64	53,7	99	75,5
10—14 вакцин	12	10	3	2,3
Больше 15	12	10	—	—
Не знаю	24	20	29	22,1
Вопрос №3. От какой инфекции нет вакцины?				
От кори	2	1,6	19	14,5
От ветряной оспы	26	21,8	13	10
От скарлатины	82	69	96	73
Не знаю	9	7,5	3	2,3
Вопрос №4. Необходим ли осмотр иммунолога перед вакцинацией?				
Да	105	88,2	127	97
Нет	14	11,7	4	3
Вопрос №5. Каким вакцинам Вы доверяете в большей степени?				
Отечественным	13	10,9	39	29,7
Импортным	64	53,7	33	25,2
«Не знаю», «без разницы»	39	32,7	60	45,8
«Дорогим»	3	2,5	—	—
Вопрос №6. Как Вы относитесь к комбинированным вакцинам?				
Положительно	80	67,2	131	100
Отрицательно	32	26,8		—
Не знаю	7	5,8		—

и опыта работы. Десять человек (треть) оставили бы НКП в существующем виде, более половины ($n = 30$) расширили, а 5 докторов отменили бы НКП в принципе. Чуть больше половины педиатров ($n = 28$) считают необходимым проведение вакцинации «всем детям» и столько же сами вакцинируются против гриппа. Большинство прибегают к разъяснительным беседам в отношении родителей-«отказников». Только четыре врача уверенно высказались за вакцинацию детей с хроническими заболеваниями, остальные (92%) считают необходимым предварительную консультацию врача-иммунолога. Треть докторов связывают затяжное течение неонатальной желтухи с вакцинацией против гепатита В. На

вопрос стали бы участковые врачи прививать 6-месячного ребенка с железодефицитной анемией средней степени тяжести, никто не дал положительного ответа, все единодушно отвечали «только после нормализации уровня гемоглобина».

Обобщая полученные нами данные, можно сказать, что в настоящее время в различных слоях общества растет негативное отношение к вакцинации, среди которых можно выделить несколько категорий антипрививочников: убежденные, умеренные, скрытые, колеблющиеся [9]. Если в первой группе преобладают люди, считающие вакцинацию абсолютным злом в силу своих убеждений (как правило, религиозных), то среди уме-

Таблица 4. Результаты анкетирования студентов (продолжение)
Table 4. Student survey results (continued)

	Абсолютные значения (n = 119)	%	Абсолютные значения (n = 131)	%
4 курс			5—6 курс	
Вопрос №7. Прививаетесь ли Вы сами от гриппа?				
Да, прививаюсь	36	30	32	24,4
Нет, не прививаюсь	83	70	99	75,6
Вопрос №8. Будете ли рекомендовать своим пациентам вакцинацию против гриппа?				
Буду рекомендовать	92	77,3	54	41,2
Не буду рекомендовать	23	19,3	45	34,3
Не знаю	4	3,3	32	24,4

ренных и скрытых антипрививочников часто встречаются лица с профессиональным медицинским образованием. Позиция «разумной вакцинации» находит все большую поддержку у педиатров, что объясняется страхом перед карательной позицией надзорных и проверяющих органов [10]. Амбулаторный врач, являясь конечным звеном «врач-пациент», опасается брать ответственность за проведение вакцинации не только часто болеющим детям, но и здоровым, так как в обществе среди пациентов (зачастую и врачей) существует устойчивая, трудно опровергаемая и активно поддерживаемая интернет-пространством причинно-следственная связь «прививка-болезнь». Придумываются несуществующие медицинские отводы (железодефицитная анемия, рахит и др.), привлекаются врачи иммунологи, назначаются дополнительные анализы. Основная масса врачей, в первую очередь педиатры и врачи общей практики, не избавилась от ошибочного представления о частых и тяжелых последствиях вакцинации. Наши исследования показали, что врачи высказываются о негативном влиянии вакцин, особенно комбинированных, на иммунную систему, о связи прививки с развитием неонатальной желтухи и др.

Среди родителей при общей положительной настроенности к вакцинопрофилактике отмечается неграмотность, инертность и предвзятость по вопросам иммунопрофилактики, что не расходится с результатами проведенных ранее исследований [11]. Более половины родителей уравнивают риск инфекции и риск вакцинации, отрицательно относятся к комбинированным препаратам, значительная часть матерей считают вредной р. Манту. Треть родителей не поддерживает обязательную вакцинацию среди детей, мотивируя это различными причинами («нет инфекций», «переболевает естественным путем», «большая иммунная нагрузка» и т.д.). Большой проблемой остается некомпетентность в области вакцинопрофилактики СМИ. Чаще всего родители доверяют не врачу, а интернет-форумам, знакомым, род-

ственникам. Очевидно, что это не может служить источником достоверной информации для родителей [12].

Особую тревогу вызывают результаты анкетирования студентов как будущих врачей, многие из которых рассуждают как большинство обывателей и связывают вакцинацию с последующим снижением иммунитета. Все это подкрепляется общей пассивностью, низкой мотивацией к обучению и значительным самомнением [13, 14].

Заключение

Таким образом, результаты анкетирования продемонстрировали невысокую приверженность вакцинации среди различных групп населения.

В целом лояльное отношение общества к вакцинопрофилактике соседствует с тревожно-негативным со стороны родителей и врачей. Роль педиатра как лица первого контакта с родителями явно занижена за счет его некомпетентности в области вакцинации и нуждается в поддержке со стороны администрации, а также поощрении при повышении охвата прививками, работе с родителями и др. Необходимы обучающие семинары и лекции с самими врачами, а также с так называемыми «узкими» специалистами, особенно неврологами, аллергологами, гастроэнтерологами, которые наиболее часто выдают противопоказания к вакцинации. Для формирования у студентов правильного взгляда на вакцинопрофилактику следует больше внимания уделять медицинскому образованию в данной сфере с включением специализированных программ по вакцинации, многокомпонентных программ, направленных на повышение уровня знаний и осведомленности [15, 16].

Литература/References:

1. Гудков Р.А., Коновалов О.Е. Причины и факторы риска сочетанной патологии у детей. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016; 24(2): 44–152.
Gudkov R.A., Konovalov O.E. Causes and risk factors of combined

- pathology in children. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016; 24(2):144–152. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20162144-152>
2. Дмитриев А.В., Блохова Е.Э., Гудков Р.А., Федина Н.В. Особенности развития и формирование сочетанной патологии у детей первого года жизни, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2015; 4(23):91–96.
 Dmitriev A.V., Blokhova E.E., Gudkov R.A., Fedina N.V. Features of development and formation of combined pathology in children of the first year of life born with very low and extremely low weight. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015; 4(23):91–96. (In Russ.)
 3. Лебедев Д.Ю. К вопросу о здоровье детей, проживающих в бедных семьях сельской местности. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011; 19(1):59–62.
 Lebedev D.Yu. On the health of children living in poor families in rural areas. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2011; 19(1):59–62. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ2011159-62>
 4. Машина Н.С., Галактионова М.Ю. Состояние здоровья детей первого года жизни и определяющие его факторы. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 2(92):26–31.
 Mashina N.S., Galaktionova M.Yu. Health status of infants and its determining factors. *Siberian Medical Review*. 2015; 2(92):26–31. (In Russ.)
 5. Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Вакцинопрофилактика в России в современных условиях. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 5–13.
 Kaplina S.P., Kharit S.M., Skripchenko N.V. Preventiv Vaccination in Russia under Current Conditions. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2018; 63(1):5–13. (In Russ.)
 6. Харит С.М., Фридман И.В. Вакцинопрофилактика как фактор биологической безопасности. Медицина экстремальных ситуаций. 2018; 20(3):272–276.
 Harith S.M., Friedman I.V. Vaccination as a factor of biological safety. *Medicine of Extreme Situations*. 2018; 20(3):272–276. (In Russ.)
 7. Мац А.Н. Современные истоки антипрививочных измышлений и идеологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 3(70): 90–97.
 Matz A.N. The origins of modern antiprivochnaya lies and ideology. *Epidemiology and Vaccination*. 2013; 3(70):90–97. (In Russ.)
 8. Мац А.Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ. Педиатрическая фармакология. 2009; 6(6):12–35.
 Matz A.N. Doctors about the anti-vaccination movement and its inventions in the media. *Pediatric Pharmacology*. 2009; 6(6):12–35. (In Russ.)
 9. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018: Справочник. Москва, 2018:266.
 Tatochenko V.K., Ozeretskovsky N.A. *Immunoprophylaxis-2018: A Handbook*. Moscow, 2018: 266. (In Russ.)
 10. Мац А.Н., Чепрасова Е.В. Вакцинопрофилактика «с индивидуальным подходом» как антипрививочный пиар-ход. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 6(67): 69–71.
 Matz A.N., Tcheprasova E.V. Vaccination «with a personal touch» as antiprivochnaya a PR stunt. *Epidemiology and Vaccination*. 2012; 6(67): 69–71. (In Russ.)
 11. Калужная Т.А., Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г., Шахтахтинская Ф.Ч., Ткаченко Н.Е., Броева М.И., Привалова Т.Е., Вишнёва Е.А., Чемакина Д.С., Касаткина Ю.Ю., Гайворонская К.М. Преодоление антипрививочного скепсиса: поиски решения выхода из сложившейся ситуации. Педиатрическая фармакология. 2018; 15(2):141–148.
 Kalyuzhnaya T.A., Fedoseenko M.V., Namazova-Baranova L.S., Gayvoronskaya A.G., Shakhhtakhtinskaya F.Ch., Tkachenko N.E., Broeva M.I., Privalova T.E., Vishneva E.A., Chemakina D.S., Kasatkina Yu.Yu., Gayvoronskaya K.M. Overcoming skepticism: the search for a solution out of this situation. *Pediatric Pharmacology*. 2018; 15(2):141–148. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1871>
 12. Черная Н.Л., Солондаев В.К., Конева Е.В., Баторшина С.Е. Пути достижения комплаентности между субъектами вакцинального процесса. Мать и дитя в Кузбассе. 2016; 3 (66): 25–29.
 Chernaya N.L., Solodayev V.K., Koneva E.V., Batorshina S.E. Towards compliance between the subject of vaccine process. *Mother and Child in Kuzbass*. 2016; 3(66): 25–29. (In Russ.)
 13. Пугач В.В. Антипрививочные тенденции в отношении к вакцинации противогриппозной вакциной среди студентов БГМУ [Электронный ресурс]. Инновации в медицине и фармации 2014: материалы дистанционной науч.-практич. конф. студентов и молодых учёных. Под ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулаги, Е.В. Барковского, Т.В. Тереховой. Минск: БГМУ, 2014:490–494.
 Pugach V.V. Antiprivivochnaya trends in the attitude towards vaccination influenza vaccine among the University students [Electronic resource]. *Innovations in medicine and pharmacy 2014: Materials of distance learning-practical. conf. students and young scientists*. Ed. by A.V. Sikorskiy, O.K. Kulaga, E.V. Barkovskiy, T.V. Terekhova. Minsk: Belarusian state medical University, 2014:490–494. (In Russ.)
 14. Валитова Н.А., Смирнова С.Н. Отношение к вакцинации студентов медицинского вуза. Бюллетень северного государственного медицинского университета. 2017; 1(37):118–120.
 Valitova N.A., Smirnova S.N. Attitude to vaccination of medical students. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2017; 1(37): 18–120. (In Russ.)
 15. Dubé E., Gagnon D., Nickels E., Jeram S., Schuster M., Dubé E., et al. Mapping vaccine hesitancy-country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine*. 2014; Nov 20; 32(49):6649–54.
 doi: //10.1016/j.Vaccine.2014.09.039
 16. Jarrett C., Wilson R., O'Leary M., Eckersberger E., Larson H.J. Strategies for addressing vaccine hesitancy — A systematic review. *Vaccine*. 2015; Aug 14; 33(34):4180–90.
 doi: 10.1016/j.Vaccine.2015.04.040. Epub 2015 Apr 18

Информация о соавторах:

Федина Наталья Васильевна (Natalya Fedina), к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, РязГМУ, Рязань, Россия; k2ataka@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6307-7249>

Ткаченко Татьяна Георгиевна (Tatiana Tkachenko), к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, РязГМУ, Рязань, Россия; t.g.tkachenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0121-4495>

Гудков Роман Анатольевич (Roman Gudkov), к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, РязГМУ, Рязань, Россия; comancher@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>

Петрова Валерия Игоревна (Valeria Petrova), к.м.н., ассистент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, РязГМУ, Рязань, Россия; gtpf17@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5205-0956>

Филимонова Татьяна Анатольевна (Tatiana Filimonova), к.м.н., ассистент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, РязГМУ, Рязань, Россия; i080280f@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2667-0494>

Статья поступила 10.09.2019

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.

Изменение качества жизни пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С

В. Л. Розина, И. Г. Ситников, М. С. Бохонов

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль

Цель: оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с хроническим гепатитом С как показателя индивидуальной переносимости противовирусной терапии.

Методы: проведено комплексное обследование 106 пациентов с диагнозом хронический гепатит С до и после окончания комбинированной противовирусной терапии.

Результаты исследования: после окончания терапии по всем шкалам физического компонента здоровья наблюдались более высокие показатели у мужчин. Достоверно значимые отличия ($p < 0,05$) получены по следующим направлениям: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) и общее состояние здоровья (GH). По шкалам психического компонента здоровья показатели качества жизни у мужчин также превышали полученные значения у женщин, однако достоверные отличия ($p < 0,05$) установлены лишь по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE).

Ключевые слова: качество жизни, основанное на здоровье, хронический гепатит С, противовирусная терапия

Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C during combined antiviral therapy

V. L. Rozina, I. G. Sitnikov, M. S. Bohonov

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

Assessment of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C, as a technique for determining the tolerability of complex antiviral therapy.

Methods: a comprehensive examination of 106 patients with a diagnosis of chronic hepatitis C was performed before and after the end of the combination antiviral therapy.

Results of the study: after therapy on all scales of the physical component of health, higher rates were observed in men. Significant differences ($p < 0.05$) were obtained in the following areas: physical functioning (PF), role-based functioning due to physical condition (RP) and general health status (GH). According to the scales of the mental component of health, the indicators of quality of life in men also exceeded the obtained values in women, however, significant differences ($p < 0.05$) are established only on the scale of role-based functioning due to the emotional state (RE).

Keywords: health-related quality of life, chronic hepatitis C, antiviral therapy

Для цитирования: В. Л. Розина, И. Г. Ситников, М. С. Бохонов. Изменение качества жизни пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С. Детские инфекции. 2019; 18(4):38-42 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-38-42>

For citation: V. L. Rozina, I. G. Sitnikov, M. S. Bohonov. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C during combined antiviral therapy. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):38-42 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-38-42>

Контактная информация: Розина Варвара Леонидовна (Varvara Rozina), ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль, Россия; Assistant of the Department of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation; rvl090791@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7785-2314>

В последние годы для оценки уровня социально-экономического благополучия индивидуумов, доступности им основных материальных благ все чаще стали использовать понятие «качество жизни» [1]. Это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на субъективном восприятии человека [2]. Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки качества жизни является Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), представляющий 8 показателей здоровья, которые наиболее часто измеряют в популяционных исследованиях и, которые более всего подвержены влиянию заболевания и лечения (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим или эмоциональным состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, шкала жиз-

неспособности, шкала социального функционирования, психологическое здоровье) [3, 4].

Многочисленные исследования установили, что качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами снижено, как по физическому, так и по психологическому компонентам здоровья [5, 6]. У таких пациентов выявлено ухудшение основных показателей качества жизни на стадии обострения заболевания [7, 8]. Вначале проведение этиотропной терапии гепатита С может вызвать ухудшение показателей качества жизни, как результат общих побочных эффектов, таких как лихорадка, миалгия и головная боль, описываемых как гриппоподобный синдром. Тем не менее, отношения между устойчивым вирусологическим ответом и улучшением показателей качества жизни хорошо известны [9].

Целью исследования являлась оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с хроническим

гепатитом С до и после проведения комбинированной противовирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 106 пациентов с хроническим гепатитом С, проходивших лечение на базе инфекционного отделения №1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Инфекционная клиническая больница» в 2016–2018 гг. Выборка производилась с учетом возраста (пациенты от 16 до 70 лет), а также отсутствия в анамнезе сопутствующих заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, наличие которых может повлиять на результаты исследования. Назначенная комбинированная противовирусная терапия включала препараты прямого противовирусного действия в сочетании с ПЭГ-интерфероном и рибавирином. Все пациенты в ходе лечения достигли устойчивого вирусологического ответа. Оценка качества жизни проводилась при помощи опросника SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey), адаптированного для применения в России Межнародным центром исследования качества жизни. Для этого каждому пациенту для заполнения выдавался вариант анкеты на бумажном носителе, включающий, помимо основных 11 вопросов, фамилию, имя, отчество и дату заполнения. 36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья».

Учитывая сложность математических вычислений основных показателей по опроснику SF-36, данные каждого теста с бумажного носителя переносились в компьютерную модель опросника SF-36 «Test SF-36 by JR ver.1.2». С ее помощью формировались основные и обобщенные показатели качества жизни.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA» (версия 10.0). Для межгрупповых сравнений использовался *t*-критерий Стьюдента (при наличии нормального распределения) и параметрический критерий Вилкоксона (при его отсутствии). Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (вероятность ошибки менее 5%).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 1,1$ лет, доминировал возраст от 41 до 65 лет — 81 (76,4%). Мужчин было достоверно больше женщин: 70 (66%) и 36 (34%; $p < 0,05$) соответственно. У мужчин преобладала латентная форма хронического гепатита С (уровень АЛТ не превышал норму), диагностиро-

ванная у 26 (37,1%) человек и низкая степень активности (уровень АЛТ оставался в диапазоне от 100 до 200 Ед/л), установленная у 22 (31,4%) больных. У женщин также превалировала латентная форма — 18 (50%) случаев, но на втором месте по частоте имела место минимальная степень активности (уровень АЛТ в пределах от 41 до 100 Ед/л) — 14 (38,9%) больных.

У всех пациентов до назначения противовирусной терапии выявлено снижение показателей как по шкалам, формирующим физический, так и психический уровни здоровья, прежде всего, за счет низкого уровня оценки общего состояния здоровья GH и психического здоровья MH ($40,43 \pm 13,83$ и $63,02 \pm 0,58$ соответственно). Также наблюдалось снижение значений шкалы жизненной активности VT — до $61,04 \pm 0,74$, что выражалось в ощущении пациентом чувства повышенной усталости и утомляемости (табл. 1). Кроме того, стоит отметить невысокие показатели по шкалам физического функционирования PF ($80,45 \pm 0,54$) и интенсивности боли BP ($74,11 \pm 0,96$), отражающие степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (ходьба или подъем по лестнице) и болевые ощущения, связанные с основным заболеванием. Полученные данные в целом согласуются с результатами других исследований [7, 8].

После окончания противовирусной терапии показатели по всем 8 шкалам были резко снижены в сравнении со значениями до ($p < 0,05$), что свидетельствует о выраженном нарушении физического и психологического компонента здоровья. Это может быть обусловлено прежде всего длительностью курса терапии (24 недели), соблюдением строгой диеты, ограничением физических нагрузок и комплексным воздействием на организм препарата интерферона и рибавирина.

Стоит отметить существенное снижение по шкалам ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP ($39,62 \pm 2,55$; $p < 0,05$) и общее состояние здоровья GH в сравнении с показателями до лечения ($32,55 \pm 1,18$; $p < 0,05$), что выражается в существенном влиянии физического состояния на повседневную деятельность (работа, бытовые обязанности). Кроме того, заметно снизились значения шкал физического функционирования PF с $80,45 \pm 0,54$ до $58,30 \pm 0,81$ ($p < 0,05$) и интенсивности боли BP с $74,11 \pm 0,96$ до $60,87 \pm 1,21$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Наибольшие изменения наблюдались в ухудшении психологического компонента здоровья. Все шкалы имеют крайне низкие оценки по сравнению с баллами, полученными до лечения. Так, наибольшее снижение наблюдалось по линии жизненной активности VT — в 2 раза по отношению к значениям до лечения и составило $28,39 \pm 0,45$ ($p < 0,05$). Также в 2 раза снизился показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE до $39,19 \pm 2,27$ ($p < 0,05$), предполагающий оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы

Таблица 1. Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у больных хроническим гепатитом С до начала и после окончания противовирусной терапии

Table 1. Indicators of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy

Показатели качества жизни / Indicators of health-related quality of life	До лечения / before antiviral therapy n = 106, M ± m	После лечения / after antiviral therapy n = 106, M ± m
PF физическое функционирование / Physical Functioning	80,45 ± 0,54	58,30 ± 0,81 *
RP ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием / Role Physical Functioning	91,04 ± 1,72	39,62 ± 2,55 *
BP интенсивность боли / Body Pain	74,11 ± 0,96	60,87 ± 1,21 *
GH общее состояние здоровья / General Health	40,43 ± 13,83	32,55 ± 1,18 *
VT жизненная активность / Vitality	61,04 ± 0,74	28,39 ± 0,45 *
SF социальное функционирование / Social Functioning	78,66 ± 1,12	63,88 ± 1,46 *
RE ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием / Role Emotional Functioning	89,32 ± 2,89	39,19 ± 2,27 *
MH психическое здоровье / Mental Health	63,02 ± 0,58	34,45 ± 0,57 *
PH физический компонент здоровья / Physical Health	49,19 ± 0,54	38,81 ± 0,44 *
MH психический компонент здоровья / Mental Health	47,33 ± 0,39	30,79 ± 0,44 *

* — статистически значимые различия показателей качества жизни у больных до и после лечения, $p < 0,05$

Таблица 2. Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у больных хроническим гепатитом С до начала и после окончания противовирусной терапии (мужчины)

Table 2. Indicators of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy (men)

Показатели качества жизни / Indicators of health-related quality of life	До лечения / before antiviral therapy n = 70, M ± m	После лечения / after antiviral therapy n = 70, M ± m
PF физическое функционирование / Physical Functioning	81,28 ± 0,59	60,57 ± 1,02 *
RP ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием / Role Physical Functioning	91,43 ± 2,28	44,29 ± 3,24 *
BP интенсивность боли / Body Pain	73,77 ± 1,28	61,68 ± 1,50 *
GH общее состояние здоровья / General Health	40,89 ± 1,65	34,71 ± 1,42 *
VT жизненная активность / Vitality	60,0 ± 0,83	27,57 ± 0,48 *
SF социальное функционирование / Social Functioning	76,77 ± 1,34	65,31 ± 1,82 *
RE ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием / Role Emotional Functioning	84,77 ± 4,24	44,34 ± 3,15 *
MH психическое здоровье / Mental Health	64,23 ± 0,70	34,74 ± 0,76 *
PH физический компонент здоровья / Physical Health	48,62 ± 0,43	39,84 ± 0,53 *
MH психический компонент здоровья / Mental Health	46,74 ± 0,52	31,39 ± 0,60 *

* — статистически значимые различия показателей до и после лечения, $p < 0,05$

и другой повседневной деятельности, и в 1,5 раза отмечено понижение уровня психического здоровья MH ($34,45 \pm 0,57$; $p < 0,05$), характеризующего настроение, наличие депрессии, тревоги, общего показателя положительных эмоций.

Анализ результатов анкетирования пациентов мужского пола показал значительно сниженный уровень общего состояния здоровья GH до назначения этиотропного лечения ($40,89 \pm 1,65$) (табл. 2). При рассмотрении шкал психологического компонента здо-

ровья выявлено уменьшение баллов по направлениям: жизненная активность VT ($60,0 \pm 0,83$) и психическое здоровье MH ($64,23 \pm 0,70$), что указывает на большее угнетение психологического состояния на фоне основного диагноза. Однако стоит отметить достаточно высокий показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием RF ($91,04 \pm 1,72$), что свидетельствует о незначительном влиянии, по мнению респондентов, их состояния здоровья на осуществление повседневной деятельности, вклю-

Таблица 3. Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у больных хроническим гепатитом С до начала и после окончания противовирусной терапии (женщины)

Table 3. Indicators of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy (women)

Показатели качества жизни / Indicators of health-related quality of life	До лечения / before antiviral therapy n = 36, M ± m	После лечения / after antiviral therapy n = 36, M ± m
PF физическое функционирование / Physical Functioning	78,83 ± 1,04	53,89 ± 1,05*
RP ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием / Role Physical Functioning	90,28 ± 2,49	30,56 ± 3,83*
BP интенсивность боли / Body Pain	74,78 ± 1,34	59,28 ± 2,08*
GH общее состояние здоровья / General Health	39,56 ± 2,57	28,33 ± 1,99*
VT жизненная активность / Vitality	63,06 ± 1,45	30,0 ± 0,89*
SF социальное функционирование / Social Functioning	82,33 ± 1,89	61,08 ± 2,45*
RE ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием / Role Emotional Functioning	98,17 ± 1,29	29,17 ± 1,77*
MH психическое здоровье / Mental Health	60,67 ± 0,94	33,89 ± 0,81*
PH физический компонент здоровья / Physical Health	50,29 ± 1,34	36,81 ± 0,67*
MH психический компонент здоровья / Mental Health	48,49 ± 0,49	29,61 ± 0,55*

* — статистически значимые различия показателей до и после лечения, $p < 0,05$

чая работу. Итоговые баллы по физическому РН и психологическому МН компонентам здоровья все же отмечены на невысоком уровне ($49,19 \pm 0,54$ и $47,33 \pm 0,39$ соответственно).

Выявлены продолжающиеся изменения в отрицательную сторону показателей качества жизни после проведенного лечения у мужчин прежде всего по позициям общего состояния здоровья GH с $40,89 \pm 1,65$ до $34,71 \pm 1,42$ ($p < 0,05$). Также отмечено двукратное снижение уровня жизненной активности VT с $60,0 \pm 0,83$ до $27,57 \pm 0,48$ ($p < 0,05$) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием RF с $91,43 \pm 2,28$ до $44,29 \pm 3,24$ ($p < 0,05$). Кроме того, выявлены более чем в 1,5 раза пониженные значения ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE (с $84,77 \pm 4,24$ до $44,34 \pm 3,15$; $p < 0,05$) и психического здоровья МН (с $64,23 \pm 0,70$ до $34,74 \pm 0,76$; $p < 0,05$) (табл. 2).

Показатели качества жизни до назначения терапии у женщин имели также пониженные значения (табл. 3). Так, наибольшие отрицательные сдвиги отмечены по шкале общего состояния здоровья GH — $39,56 \pm 2,57$. Кроме того, незначительно снижены значения физического функционирования RF и интенсивности боли BP — $78,83 \pm 1,04$ и $74,78 \pm 1,34$ соответственно. В шкалах, формирующих психический компонент, наибольшие отрицательные значения получены по направлениям психического здоровья МН ($60,67 \pm 0,94$) и жизненной активности VT ($63,06 \pm 1,45$). Стоит отметить, что баллы по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE, находятся на практически максимальных значениях — $98,17 \pm 1,29$, отражающие положительное эмоциональное состояние

и, соответственно, отсутствие нарушений в ролевом функционировании (работа, повседневная деятельность) (табл. 3).

Наибольшие отрицательные изменения отмечены по следующим направлениям: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP (в 3 раза) с $90,28 \pm 2,49$ до $30,56 \pm 3,83$ ($p < 0,05$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием RE (в 3 раза) с $98,17 \pm 1,29$ до $29,17 \pm 1,77$ ($p < 0,05$), жизненная активность VT (в 2 раза) с $63,06 \pm 1,45$ до $30,0 \pm 0,89$ ($p < 0,05$) и психическое здоровье МН (в 2 раза) с $60,67 \pm 0,94$ до $33,89 \pm 0,81$ ($p < 0,05$) (табл. 3). Кроме того, стоит отметить итоговые низкие значения физического РН и психического МН компонентов здоровья ($36,81 \pm 0,67$ и $29,61 \pm 0,55$ соответственно).

Как видно, показатели шкал физического компонента здоровья у мужчин и женщин имели схожую тенденцию к снижению, однако стоит отметить чуть более низкие показатели физического функционирования PF, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием RP и общего состояния здоровья GH у женщин, но различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). Уровень интенсивности боли чуть ниже у мужчин, но различия также не достоверны ($p > 0,05$).

Анализ показателей психического компонента здоровья выявил более высокие значения у женщин в таких шкалах, как жизненная активность VT, социальное функционирование SF и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием RE. Статистически достоверные отличия получены лишь по направлениям SF и RE ($p < 0,05$).

После окончания противовирусного лечения по всем шкалам физического компонента здоровья наблюдались более высокие показатели у мужчин. Достоверно значимые отличия ($p < 0,05$) получены по следующим направлениям: физическое функционирование PF, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP и общее состояние здоровья GH. По шкалам психического компонента здоровья показатели качества жизни у мужчин также превышают полученные значения у женщин, однако, достоверные отличия ($p < 0,05$) установлены лишь по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE.

Так, итоговый показатель физического здоровья PH до и после лечения выше у мужчин. Различия в уровне PH после курса терапии статистически достоверны ($p < 0,05$). Показатель психического компонента здоровья MH до лечения выше у женщин, однако, после противовирусной терапии он незначительно выше у мужчин, но полученные значения статистически недостоверны.

Заклучение

Анализ оценки качества жизни пациентов с диагнозом хронический гепатит С показал, что после окончания комбинированной противовирусной терапии по всем шкалам физического компонента здоровья PH наблюдались более высокие показатели у мужчин, различия в уровне до и после курса терапии статистически достоверны ($p < 0,05$). Показатель психического компонента здоровья MH до лечения выше у женщин, однако, после лечения он незначительно выше у мужчин, но полученные значения статистически недостоверны. Полученные результаты свидетельствуют о значительном отрицательном влиянии лечения сочетанием препаратов прямого противовирусного действия, ПЭГ-интерферонов и рибавирина на оценку качества жизни пациентов, основанного на здоровье, а также о более благоприятной переносимости терапии у мужчин.

Литература/References:

- Новик А.А., Ионова Т.И. Исследования качества жизни в медицине. М.:Гэотар-Мед., 2004:112—120.
Novik A.A., Ionova T.I. Research the quality of life in medicine. M.: Geotar-Med., 2004:112—120. (In Russ.)
- Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. Качественная клиническая практика. 2010; 1:36—38.
Afanasyeva E.V. Evaluation of the quality of life associated with health. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika=Good Clinical Practice*. 2010;1:36—38. (In Russ.)

- Gandek B., Ware J. E. SF-36 Health Survey manual and interpretation guide. Boston: the Health institute, New England Medical Center. 1993; 3:1—22.
- Метько Е.Е., Полянская А.В. Опросник SF-36 как метод оценки качества жизни человека. Электронный научный журнал «Apriori. Серия: естественные и технические науки». 2018.
Metko E.E., Polyanskaya A.V. Questionnaire SF-36 as a method of assessing the quality of human life. *Electronic scientific journal «Apriori. Series: Natural and Technical Sciences»*. 2018. (In Russ.)
- Турьянов М.Х., Хромченко О.М., Комарова Т.Ю. Качество жизни пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. Последипломное медицинское образование на современном этапе. 2000:176—179.
Turyanov M.Kh., Khromchenko O.M., Komarova T.Yu. The quality of life of patients infected with hepatitis C. *Post-graduate Medical Education at the Present Stage*. 2000:176—179. (In Russ.)
- Horváth G., Keleti T., Makara M., Ungvari G.S., Gazdag G. Effect of hepatitis C infection on the quality of life. *Perspect. Psychiatr. Care*. 2018; 54(3):386—390.
- Spiegel B.M.R., Younossi Z.M., Hays R.D., Revicki D., Robbins S., Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *J. Hepatology*. 2005; 41(4):790—800.
- Bonkovsky H.L., Snow K.K., Malet P.F., Back-Madruga C., Fontana R. J., Sterling R.K., Kulig C.C., Di Bisceglie A.M., Morgan T.R., Dienstag J. L., Ghany M.G., Gretch D.R. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J. Hepatology*. 2007; 46(3):420—431.
- McHutchison J.G., Ware J.E., Bayliss M.S., Pianko S., Albrecht J.K., Cort S., Yang I., Neary M.P. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J. Hepatology*. 2001; 34(1):140—147.

Информация о соавторах:

Ситников Иван Германович (Ivan Sitnikov), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, professor, head of the Department of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation; sitnikov@ysmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2821-433X>

Бохонов Максим Сергеевич (Maxim Bohonov), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; PhD, associate professor of the Department of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation; MSBoh-anov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0611-7325>

Статья поступила 30.09.2019

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.

Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусного менингита у детей

^{1,2} С. П. КОКОРЕВА, ^{1,2} Н. В. КАЗАРЦЕВА, ^{1,2} В. Б. КОТЛОВА

¹ ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ,

² БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница № 2», г. Воронеж, РФ

В течение последних лет энтеровирусная инфекция (ЭВИ) сохраняет цикличность с повышением заболеваемости в РФ в 2000, 2006, 2009, 2013 и 2017 годах. Наблюдение за 41 больным с лабораторно подтвержденным энтеровирусным менингитом (ЭВМ) в 2000 году, 54 детьми в 2013 году и 56 пациентами в 2018 году выявило клинико-лабораторные особенности этой клинической формы заболевания, касающиеся, преимущественно, изменений в параметрах гемо- и ликворограммы, которые позволили проследить эволюционные изменения в течении этой инфекции у детей.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, дети, энтеровирусный менингит

The evolution of clinical and laboratory features enteroviral meningitis in children

^{1,2} S. P. Kokoreva, ^{1,2} N. V. Kazartseva, ^{1,2} V. B. Kotlova

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital № 2, Voronezh, Russian Federation

In recent years, enterovirus infection (EVI) retains its cyclical nature with an increase in the incidence rate in the Russian Federation in 2000, 2006, 2009, 2013 and 2017. Observation of 41 patients with laboratory-confirmed enteroviral meningitis (EVM) in 2000, 54 children in 2013, and 56 patients in 2018 revealed the clinical and laboratory features of this clinical form of the disease, mainly concerning changes in hemo- and liquorogram parameters, which allowed to trace the evolutionary changes during this infection in children.

Keywords: enterovirus infection, children, enterovirus meningitis

Для цитирования: С.П. Кокорева, Н.В. Казарцева, В.Б. Котлова. Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусного менингита у детей. Детские инфекции. 2019; 18(4):43-48 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-43-48>

For citation: S.P. Kokoreva, N.V. Kazartseva, V.B. Kotlova. The evolution of clinical and laboratory features enteroviral meningitis in children. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):43-48 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-43-48>

Контактная информация: Кокорева Светлана Петровна (Svetlana Kokoreva), д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ; MD, Associate Professor, Head of the Department of Children's Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; kokorevasp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3387-9803>

На сегодняшний день ЭВИ не потеряла своей актуальности ввиду повсеместного распространения, появления и расширения ареала новых патогенных серотипов, высокой устойчивости возбудителей и контагиозности инфекции, а также полиморфизма клинических симптомов с преимущественным поражением нервной системы [1–4]. Как правило, ЭВИ протекает благоприятно, однако в литературе описаны случаи, сопровождающиеся тяжелыми осложнениями и неблагоприятными исходами, такими как энцефалиты, миокардиты, гемолитико-уремический синдром, острые вялые параличи, отек легких, вирусный сепсис [5, 6]. Энтеровирусы способны к персистенции в лимфатической ткани и эндотелии сосудов, и, возможно, в центральной нервной системе, что обуславливает развитие хронически-прогредиентных форм с тяжелым поражением многих органов и систем и формирование соматической патологии: хронического миокардита, дилатационной кардиомиопатии, интерстициального нефрита, панкреатита, инсулинзависимого сахарного диабета [7]. Актуальна ЭВИ и в перинатологии, являясь одной из инфекций TORCH-комплекса [8, 9]. У новорожденных описаны энцефаломиокардиты, часто заканчивающиеся летально. Персистирующая ЭВИ способствует привычному невынашиванию беременности и развитию фетоплацентарной недостаточности, самопроизвольным выкидышам и врожденным порокам [10, 11].

ЭВИ имеет циклическое течение: за последние годы в РФ повышение заболеваемости энтеровирусной инфекцией отмечалось в 2000, 2006, 2009, 2013 и 2017 годах. Аналогичная ситуация прослеживается и в Воронежской области. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией на протяжении последних лет по РФ и Воронежской области представлена на рисунке 1 и 2. Показатель заболеваемости ЭВИ среди детей до



Рисунок 1. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией, в т.ч. серозным менингитом по РФ (на 100 тыс. населения)

Figure 1. Dynamics of the incidence of enterovirus infection including serous meningitis in the Russian Federation (per 100 thousand population)



Рисунок 2. Динамика заболеваемости энтеровирусной инфекцией, в т.ч. серозным менингитом по Воронежской области (на 100 тыс. населения)

Figure 2. Dynamics of the incidence of enterovirus infection including serous meningitis in the Voronezh region (per 100 thousand population)

14 лет по РФ в 2013 году составил 61,0 на 100 тыс., что выше показателей 2012 г. почти в 10 раз. В 2014 — 2015 гг. отмечалась стабилизация эпидемической ситуации (заболеваемость составила 35,7 на 100 тыс. населения). В 2017 году вновь наблюдался значительный подъем заболеваемости среди детей до 85,5 на 100 тыс. В 2018 году прослеживалась тенденция к спаду заболеваемости до 51, 23 на 100 тыс. населения. Также следует отметить, что Воронежская область наряду с Сахалинской, Калининградской областями и Хабаровским краем входит в число регионов с наиболее высокой заболеваемостью ЭВИ на протяжении последних пяти лет [12, 13].

В течение последних лет в РФ наблюдается активная смена циркулирующих серотипов: в 2000 году преобладали вирусы Коксаки В3, В5, ЕСНО 11, в 2013 году появились ЕСНО 3, 6, 9, 11, 16, 18 типов, а также

Коксаки А5, А9 и ЭВ 71с4, а в 2016 — Коксаки А6, А16, ЕСНО 30, регистрировались единичные случаи заболеваний, вызванные высокопатогенным энтеровирусом 71 типа [14–17]. Аналогичная ситуация по ЭВИ наблюдается в мире. Масштабная вспышка ЭВИ была зарегистрирована в Китае в 2008 году, связанная с высокопатогенным серотипом — энтеровирусом 71 типа. Заболело более 1,2 млн детей, имели место смертельные случаи инфекции [18]. В 2012 году в Камбоджи описано 78 случаев ящуроподобного заболевания у детей, 54 из которых имели смертельный исход [19]. В США в 2014 году зарегистрировано более 1,5 тысяч случаев тяжелого респираторного заболевания, ассоциированного с энтеровирусом 68 типа, с развитием тяжелых паралитических форм [20].

В Воронежском регионе наиболее часто регистрируемой формой ЭВИ является серозный менингит. В структуре госпитализированных детей с ЭВИ в БУЗ ВО ОДКБ №2 лидирующую позицию занимают серозные менингиты (86,9–90,4% в разные годы наблюдения), на остальные формы (катаральная форма, герпангина, эпидимиялгия, ящуроподобный синдром) как более легкие проявления инфекции приходится около 13–9%. Надо отметить, что с 2013 года стала регистрироваться форма ЭВИ с поражением кожных покровов (HFMD — синдром, ящуроподобный синдром), традиционно ассоциируемая с энтеровирусом 71 типа и Коксаки А16, что обусловлено, вероятно, с распространением этих серотипов в нашем регионе.

Цель исследования: оценить изменения клинико-лабораторных проявлений энтеровирусных менингитов у госпитализированных детей за последние годы.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 151 ребенок с лабораторно подтвержденным энтеровирусным менингитом в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированный в БУЗ ВО «ОДКБ №2» в разные годы наблюдения. Первую группу составил 41 ребенок, получавший лечение в стационаре в 2018 году, вторую группу — 54 пациента, перенесших ЭВМ в 2013 году и третью группу — 56 детей, госпитализированных в 2000 году.

Диагностика ЭВМ основывалась на клинических и лабораторных данных в соответствии с критериями методических указаний (МУ 3.1.1.2363-08). Помимо общеклинических обследований всем больным с подозрением на менингит производилась люмбальная пункция. Ликвор исследовали общеклиническим (прозрачность, цвет, клеточный состав), биохимическим (количество белка, глюкозы, хлоридов, ЛДГ, лактата), бактериологическим методами при госпитализации на 1–3 сутки заболевания и через 10–14 дней. Для верификации этиологического агента РНК энтеровируса выделялась методом ПЦР из носоглоточной слизи, фекалий и ликвора с помощью наборов «Амп-

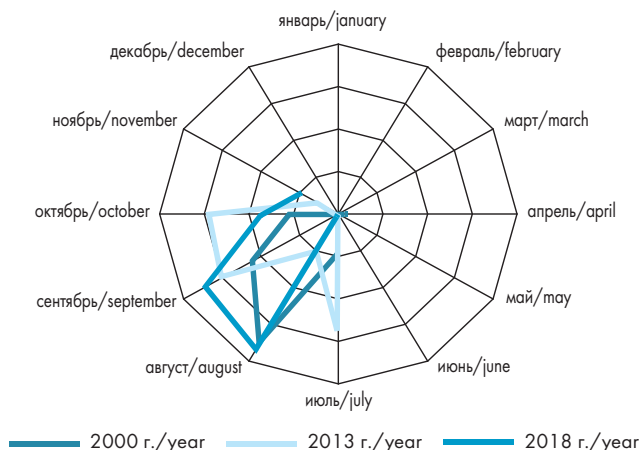


Рисунок 3. Сезонное распределение госпитализированных детей с энтеровирусной инфекцией

Figure 3. Seasonal distribution of hospitalized children with enterovirus infection

Таблица 1. Частота основных клинических симптомов серозного менингита энтеровирусной этиологии
Table 1. Frequency of the main clinical symptoms of serous meningitis of enterovirus etiology

Клинические симптомы/clinical symptoms	группа 1/ group 1 (2018 год/year) n = 41		группа 2/ group 2 (2013 год/year) n = 54		группа 3/ group 3 (2000 год/year) n = 56		Итого/ in total n = 151	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головная боль/headache	36	87,8	47	87	55	98,2	136	90
Повышение температуры/temperature	40	97,6	54	100	55	97,6	149	98,7
Рвота/vomiting	38	92,7	50	92,6	53	94,6	141	93,4
Менингеальные знаки/meningeal signs	37	90,3	50	92,6	53	94,6	140	92,7

лиСенсEnterovirus-FL», «АмплиСенсEnterovirus71-FL» и «АмплиСенсPoliovirus-FL».

Оценка тяжести инфекционного процесса проводилась с учетом клинических проявлений заболевания и по динамике лабораторных показателей периферической крови с расчётом лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Островскому и индекса сдвига нейтрофилов. ЛИИ рассчитывался по формуле: плазмциты + + миелоциты + юные нейтрофилы + палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы / лимфоциты + моноциты + эозинофилы + базофилы (норма до 1,6). Повышение ЛИИ характеризует степень интоксикации при воспалительных заболеваниях различной локализации. Формула индекса сдвига нейтрофилов: миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофилы/сегментоядерные нейтрофилы (норма 0,06). Увеличение индекса сдвига нейтрофилов свидетельствует об активации лейкопоза в ответ на инфекционно-воспалительный процесс.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics Base 22.0, использовались непараметрические статистические методы (сравнение групп проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона). Средние величины представлены в виде медианы и 25, 75 процентиля — М [25; 75].

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что из числа госпитализированных детей во все годы наблюдения преобладали мальчики (64,2%, 74,1% и 73,2% соответственно, $p > 0,05$). Основную часть пациентов составили школьники от 7 до 14 лет (53,6%, 46,3%, 46,3%, $p > 0,05$), третью часть — дети от 4 до 6 лет (30,4%, 27,8%, 31,7%, $p > 0,05$), на детей раннего возраста пришлось 8,9%, 9,3%, 4,9% соответственно ($p > 0,05$), процент больных старше 14 лет с тенденцией к нарастанию (7,1%, 16,6% и 17,1% соответственно, $p > 0,05$). Среди госпитализированных пациентов преобладали дети из организованных детских коллективов (83,9%, 85,2%, 73,2% соответственно, $p > 0,05$). Подавляющее большинство заболевших поступало в ста-

ционар в первые дни заболевания (73,5%, 70,4%, 61%, $p > 0,05$).

Традиционно в Воронежской области сохранялась типичная летне-осенняя сезонность ЭВИ. Эпидемический сезон начинался в июле и заканчивался в октябре с максимумом в августе-сентябре. Однако, в 2013 году, когда впервые в регионе стали регистрироваться новые проявления инфекции виде HFMD-синдрома, что, вероятно, связано с появлением новых серотипов возбудителей, отмечалось два пика повышения заболеваемости: в июле, а затем в сентябре-октябре (рис. 3).

Сравнительная характеристика клинических проявлений серозного менингита у детей в разные годы наблюдения представлена в таблице 1.

Начало заболевания у всех пациентов с серозным менингитом было острым, но только у половины наблюдаемых детей температура повышалась до фебрильных цифр. Интоксикация чаще было выражена умеренно. В клинической картине доминировала общемозговая симптоматика. У большинства детей (90%) с первого дня заболевания отмечалась головная боль, которая сохранялась 4,4 [4,2; 4,7] дней. Почти у всех больных (93,4%) имела место рвота, в 66% случаев 1—2 раза в день, в 38% — 3 и более раз. На 1—2 день заболевания менингеальный синдром выявлялся у 92,7% детей и сохранялся в течение 5 [4,9; 5,2] суток. Полный менингеальный синдром отмечался только у 66,2% больных, у остальных наблюдалась диссоциация менингеальных знаков. Наиболее часто регистрировалась ригидность затылочных мышц (64,2%), симптом Кернига (57,6%), реже нижний симптом Брудзинского (22,5%). Достоверных отличий по описанным клиническим проявлениям в группах наблюдения получено не было.

В 2000 году в сравнении с 2013 и 2018 годами почти в 2,5 раза чаще имело место двухволновое течение инфекции (25% против 9,3% в 2013 и 9,8% в 2018 году, $p < 0,05$). Как правило, развитие серозного менингита совпадало с повторным подъемом температуры. У каждого десятого ребенка в 2000 году отмечалось головокружение (10,7% против 1,9% в 2013 году и 2,4% в 2018 году, $p < 0,005$). Значительно чаще серозный

Таблица 2. Основные показатели гемограммы у детей с энтеровирусным менингитом
Table 2. The main indicators of hemogram in children with enteroviral meningitis

Показатель/ indicator	Группа 1/ group 1 (2018 год/ year) n = 41	Группа 2/ group 2 (2013 год/ year) n = 54	Группа 3/ group 3 (2000 год/ year) n = 56
Лейкоциты, 10 ⁹ /л/ WBC, 10 ⁹ /L	10,40 [7,80;12,70] ##	8,60 [6,30;10,80]	7,20 [5,625;9,78]
Абс. нейтрофилез, 10 ⁹ /л/ absolute neutrophilia, 10 ⁹ /L	8,80 [4,96;10,47] ###	6,78 [4,46;9,67] *	4,71 [3,37;7,27]
Индекс сдвига нейтрофилов/ neutrophil shift index	0,063 [0,032;0,101]	0,053 [0,034;0,100]	0,051 [0,033;0,102]
ЛИИ/ leukocyte intoxication index (LII)	3,76 [1,74;5,66] #	2,59 [1,86;3,38]	2,13 [1,64;2,97]
СОЭ, мм/ч/ ESR, mm/h	16,00 [10,25;210]	14,00 [10,30;18,40]	12 [8,50;18,50]

* — отличия показателей второй от третьей группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the second from the third group at $p < 0.05$
— отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.05$
— отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,005$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.005$
— отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,001$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.001$

менингит сочетался с другими формами ЭВИ: катаральной (30,3% против 9,3% и 9,8% соответственно, $p < 0,01$), эпидемической миалгией (12,5% против 1,9% и 2,4% соответственно, $p < 0,01$), мезаденитом (19,6% против 5,6% и 4,9% соответственно, $p < 0,01$). Начиная с 2013 года в сравнении с 2000, у пациентов с серозным менингитом стала чаще регистрироваться герпетическая ангина (31,5% в 2013 году и 36,5% в 2018 году против 10,7% в 2000 году, $p < 0,01$). Другие проявления энтеровирусной инфекции, такие как эпидемическая экзантема (3,6% и 7,4%, 7,3%), энтерит (5,4% и 5,6%, 4,9%) и склерит (12,5% и 14,8%, 14,6%) в 2000, 2013 и 2018 годах встречались одинаково часто ($p > 0,05$).

По данным гемограммы, в 2018 году у 80% детей регистрировалось повышение общего уровня лейкоцитов периферической крови максимально до $17,6 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем $10,40 [7,80; 12,70] \times 10^9/\text{л}$), в то время как в 2000 году такой уровень лейкоцитов в периферической крови регистрировалось лишь у 35,7% детей. В подавляющем большинстве случаев уровень лейкоцитов в 2000 и 2013 году оставался в пределах нормативных значений (табл. 2). Изменения лейкоцитарной формулы крови в виде абсолютного нейтрофилиза отмечались у 61% в 2018 году против 21,4% в 2000 и 24,1% в 2013. Количество нейтрофилов в дебюте болезни в 2018 году составляло $8,80 [4,96; 10,47] \times 10^9/\text{л}$ и было достоверно выше, чем в предыдущие годы: $6,78 [4,46; 9,67] \times 10^9/\text{л}$ в 2013 ($p < 0,05$) и $4,71 [3,37; 7,27] \times 10^9/\text{л}$ в 2000 году ($p < 0,001$), что, по данным литературы, имеет прогностически неблагоприятное значение и связано с риском развития тяжелых осложнений [17, 18]. При этом индекс сдвига нейтрофилов выше 0,06 был у 41,5% пациентов в 2018 году, у 46,3% в 2013 и у 46,4% больных в 2000 году, что не имело достоверных различий.

Уровень интоксикации у больных с энтеровирусным менингитом оценивался по ЛИИ. Этот показатель был повышен во все годы наблюдения (в 2018 году у 85,4% больных, в 2013 у 83,3%, в 2000 году у 80,3%) и прослеживалась зависимость между ЛИИ и уровнем и длительностью лихорадки, определяющими интоксикационный синдром. У 95% детей с повышением температуры выше 38°C более 3 суток лейкоцитарный индекс интоксикации был выше нормы в 2 и более раза. При этом, в 2018 году ЛИИ составил $3,76 [1,74; 5,66]$, в то время как в 2000 году — $2,13 [1,64; 2,97]$, ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженной эндогенной интоксикации при ЭВМ в последние годы.

При анализе ликворограммы больных с ЭВМ за 16 лет выявлена убедительная тенденция к увеличению плеоцитоза. Так, в 2000 году плеоцитоз, в среднем, составлял $85 [43; 187] \times 10^6/\text{л}$, в 2013 году — $108 [54; 169] \times 10^6/\text{л}$, в 2018 году — $133 [63; 229] \times 10^6/\text{л}$. Двухзначный плеоцитоз в 2000 году регистрировался более чем у половины пациентов, в 2013 году — у 44,3%, и только у трети детей (34,1%) в 2018 году ($p < 0,05$). Начиная с 2013 года достоверно чаще отмечался трехзначный цитоз в пределах $300 \times 10^6/\text{л}$ (табл. 3).

Общеизвестно, что плеоцитоз при ЭВМ в первые дни заболевания может иметь смешанный характер или с преобладанием нейтрофилов. Анализ характера плеоцитоза на протяжении последних лет выявил тенденцию к увеличению процента больных с преобладанием нейтрофилов более 60%. Кроме того, в ликворе растет процентное содержание нейтрофилов. Если в 2000 году процент нейтрофилов достигал максимально 68%, то в период эпидемиологического подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2013 году — 78%, в 2018 году у 5 детей — 80–96%, что требовало проведения дифференциального диагноза с менингитами бактериальной этиологии. Однако при повторном исследовании ликвора через 3 дня

Таблица 3. Основные показатели ликворограммы у детей в острый период энтеровирусного менингита
Table 3. The main indicators of liquorogram in children in the acute period enteroviral meningitis

Показатель / indicator	Группа 1/ group 1 (2018 год/ year) n = 41		Группа 2/ group 2 (2013 год/ year) n = 54		Группа 3/ group 3 (2000 год/ year) n = 56	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плеоцитоз до $100 \times 10^6/\text{л}$ / Pleocytosis up to $100 \times 10^6/\text{l}$	14	34,1#	21	44,3	31	55,3
Плеоцитоз $100\text{--}300 \times 10^6/\text{л}$ / Pleocytosis $100\text{--}300 \times 10^6/\text{l}$	23	56,1#	29	53,7*	19	33,9
Плеоцитоз выше $300 \times 10^6/\text{л}$ / Pleocytosis above $300 \times 10^6/\text{l}$	4	9,8	2	9,3	6	10,8
Содержание нейтрофилов > 60% / Neutrophilia content > 60%	26	63,4	32	59,3	30	53,5
Повышение белка/ increasing protein	14	34,1##	7	12,3Δ	4	7,1

* — отличия показателей второй от третьей группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the second from the third group at $p < 0.05$
— отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.05$
— отличия показателей первой от третьей группы при $p < 0,01$ / differences of indicators of the first from the third group at $p < 0.01$
Δ — отличия показателей второй от первой группы при $p < 0,05$ / differences of indicators of the second from the first group at $p < 0.05$

отмечалась смена нейтрофильного плеоцитоза на лимфоцитарный. Уровень белка ликвора в 2000 и 2013 году выше нормы был только у 7,1% и 12,3% пациентов соответственно, достоверно чаще протеиноразия регистрировалась у детей с ЭВМ в 2018 году — в 34,1% случаях ($p < 0,01$).

На протяжении всего анализируемого периода к 10—18 дню болезни происходила нормализация показателей ликворограммы и гемограммы. Все дети были выписаны домой с клинико-лабораторным выздоровлением.

Заключение

Таким образом, в Воронежской области в течение последних лет, также, как и в большинстве субъектах РФ, сохраняется цикличность ЭВИ с интервалом в 3—4 года с тенденцией к повышению заболеваемости. В результате смены циркулирующих возбудителей (большим разнообразием серотипов энтеровирусов и появлением энтеровируса 71 типа) наблюдается смещение эпидемического сезона энтеровирусной инфекции на осенние месяцы. По-прежнему, чаще болеют дети средней и старшей возрастной группы, преобладают мальчики. Среди госпитализированных детей с ЭВИ преобладают серозные менингиты, протекающие, как правило, в среднетяжелой форме с развитием общеинфекционного, общемозгового и менингеального синдрома, клиническая картина которых не претерпела значительных изменений. Смена циркулирующих возбудителей повлияла на увеличение частоты герпангины в сочетании с серозным менингитом, с 2013 года стал регистрироваться ящуроподобный синдром.

В последние годы в гемограмме больных ЭВМ чаще встречается увеличение абсолютного числа нейтрофилов, индекса сдвига нейтрофилов, лейкоцитарного индекса интоксикации, что свидетельствует о нарастании интоксикационного синдрома и усиления тяжести

инфекционного процесса. Данная динамика прослеживается и в ликворограмме, где в последние годы наблюдается с первого дня болезни более высокий нейтрофильный плеоцитоз и повышение уровня белка. Изменения течения ЭВИ на современном этапе в Воронежской области соответствуют мировым тенденциям и свидетельствуют о более агрессивном воздействии энтеровирусов.

Литература/References:

1. Кожевникова Н.В., Каравьянская Т.Н., Голубева Е.Б. Возрастные роли энтеровирусов в современной инфекционной патологии. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2007; 10: 52—53.
Kozhevnikova N.V., T.N. Karavyanskaya, E.B. Golubeva. The increasing role of enteroviruses in modern infectious pathology. *Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii* = *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2007; 10: 52—53. (In Russ)
2. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммуногенеза острых инфекций у детей. СПб.: Фолиант, 2007: 252.
Zheleznikova G.F., V.V. Ivanova, N.E. Monakhova. Variants of immunogenesis of acute infections in children. SPb. Foliant, 2007: 252. (In Russ)
3. Анализ вспышки серозного менингита в г. Воронеже. С.П. Кокорева и др. Материалы 2-ой Международной конференции «Здоровье и Образование в XXI веке». Москва, 2001:111.
Analysis of serous meningitis outbreak in Voronezh. S.P. Kokoreva and others. Proceedings of the 2nd International Conference «Health and Education in the XXI Century». Moscow, 2001:111. (In Russ)
4. Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П. Клинико-иммунологические особенности серозных менингитов энтеровирусной этиологии. Детские инфекции. 2002. 1:59—61.
Kuprina N.P., Zemskov A.M., Kokoreva S.P. Clinical and immunological features of serous meningitis of enteroviral etiology. *Detskiye Infektsii* = *Children's Infections*. 2002; 1:59—61. (In Russ)
5. Ming-Dar Lee, Chin-Yuan Tzen, Chun-Chen Lin, Fu-Yuan Huang, His-Che Liu, Jeng-Daw Tsai. Haemolytic uremic syndrome caused

- by enteroviral infection. *Pediatrics and Neonatology*. 2013;207—210.
6. Wang Z., Nicholls J.M., Liu F., Wang J., Feng Z., Liu D., Sun Y., Zhou C., Li Y., Li H., Qi S., Huang X., Sui J., Liao Q., Peiris M., Yu H., Wang Y. Pulmonary and central nervous system pathology in fatal cases of hand foot and mouth disease caused by enterovirus A71 infection. *Pathology*. 2016 Apr; 48(3):267—74. doi: 10.1016/j.pathol.2015.12.450. Epub 2016 Mar 10.
7. Полилова Т.А., Савенкова М.С., Смирнов В.В., Петряйкина Е.Е., Колтунов И.Е., Каск Л.Н., Бузина Н.В. Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития сахарного диабета. Лечащий врач. 2013; 10:67—72.
Polilova T.A., Savenkova M.C., Smirnov V.V., Petryaykina E.E., Koltunov I.E., Kask L.N., Buzina N.V. Enterovirus infections in children and the risk of diabetes. *Lechashchiy Vrach*. 2013; 10:67—72. (In Russ)
8. Гейдарова Н.Ф. Оценка влияния энтеровирусной инфекции на состояние новорожденных. Фундаментальные исследования. 2014; 4 (часть 1): 72—75.
Heydarova N.F. Evaluation of the effect of enterovirus infection on the condition of newborns. *Fundamental'nyye Issledovaniya*. 2014; 4 (part 1):72—75. (In Russ)
9. Перинатальные инфекции. Под ред. А.А. Сенчука, З.М. Дубосарской. Москва: МИА, 2005:188.
Perinatal infections. Ed. A.I. Senchuk, Z.M. Dubossary. Moscow: MIA, 2005:188. (In Russ)
10. Федоренко Т.П., Гелашвили Е.П. Особенности внутриутробной инфекции у новорожденных. Достижения, перспективы диагностики, лечения и профилактики инфекционной и соматической патологии: сборник научных тезисов «Фундаментальные науки и практики»: Материалы третьей Международной телеконференции «Проблемы современной медицины, биологии и экологии». Томск, 2010. 1(4): 67—69.
Fedorenko T.P., Gelashvili E.P. Features intrauterine infection in newborns. Achievements, perspectives of diagnosis, treatment and prevention of infectious and somatic pathology: a collection of scientific theses «Fundamental sciences and practices». Materials of the third International Teleconference «Problems of modern medicine, biology and ecology». Tomsk, 2010. 1(4): 67—69. (In Russ)
11. Глинских Н.П., Пацук Н.Б. Перинатальные вирусные инфекции (этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика). Екатеринбург: ЕНИЗЖИ; АМБ, 2001:128.
Glinskikh N.P., Patsuk N.B. Perinatal viral infections (etiopathogenesis, diagnosis, treatment and prevention). Ekaterinburg: ENIZHI; AMB, 2001:128. (In Russ)
12. Широкова А.С., Протасеня И.И., Скрипченко Н.В., Горбатко Т.А., Пиотрович И.П. Клинические проявления энтеровирусного менингита у детей и подростков. Дальневосточный медицинский журнал. 2017; 4:44—47.
Shirokova A.S., Protasenia I.I., Skripchenko N.V., Gorbato T.A., Piotrovich I.P. Clinical manifestations of enteroviral meningitis in children and adolescents. *Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. 2017; 4:44—47. (In Russ)
13. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Под редакцией д.б.н., профессора Н.А. Новиковой. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций ФБУН НИИЭМ им. Академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора г. Нижний Новгород, 2019. 6:35.
The incidence, etiological structure and issues of prevention of enteroviral (non-folio) infection. Edited by the doctor of biological sciences, professor N.A. Novikova. Information Bulletin of the Reference Center for Monitoring of Enteroviral Infections Academician I. N. Blokhina of the Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, 2019. 6:35. (In Russ)
14. Ефимов Е.И., Новикова Н.А., Голицына Л.Н. Непролиомиелитные энтеровирусы в России в 2016 году. Информационно-методическое письмо. ФБУН НИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора [Электронный ресурс].
Efimov E.I., Novikova N.A., Golitsyna L.N. Non-poliomyelitis enterovirus in Russia in 2016. Information-methodical letter. FBUN NNIIEM them. Academician I.N. Blokhina Rospotrebnadzor [Electronic resource]. (In Russ)
<http://www.nniiem.ru/news/2017/04/12/2558.html>
15. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Казарцева Н.В. Особенности течения энтеровирусной инфекции у детей. Вопросы практической педиатрии. 2014; 9 (6):11—16.
Kotlova V.B., Kokoreva S.P., Kazartseva N.V. Features of the course of enterovirus infection in children. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii = Questions of Practical Pediatrics*. 2014; 9(6):11—16. (In Russ)
16. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И. Непролиомиелитные энтеровирусы, циркулирующие на ряде территорий российской федерации в 2016 году. ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург. [Электронный ресурс]
Romanenkova N.I. Bichurina M.A., Rozaeva N.R., Kanayeva O.I. Non-poliomyelitis enteroviruses circulating in a number of territories of the Russian Federation in 2016. FBUN «Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur», St. Petersburg. [Electronic resource]. (In Russ) URL: <http://www.nniiem.ru/>
17. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Сашина Т.А., Кашников А.Ю., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Распространение эпидемического варианта вируса ЕСНО30 Е30Н/2013RU-1 в Российской Федерации в 2014—2015 гг. Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Н. Новгород, 2015:41—43.
Golitsyna L.N., Zverev V.V., Sashina T.A., Kashnikov A.Yu., Epifanova N.V., Novikova N.A. Distribution of the epidemic variant of the EU-30 E30N / 2013RU-1 virus in the Russian Federation in 2014—2015. Modern technologies in epidemiological surveillance for topical infections: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference. N. Novgorod, 2015:41—43. (In Russ)
18. WHO. Enterovirus in China. [Electronic resource].
http://www.who.int/csr/don/2008_05_21/en/
19. WHO. Severe complications of the disease of the hands, feet and mouth (BRNR) caused by EV-71 in Cambodia — the conclusion of experts conducting joint investigation [Electronic resource].
http://www.who.int/csr/don/2012_07_13/en/
20. WHO. Enterovirus D68 In the United States: [Electronic resource].
<http://www.who.int/csr/don/17-september-2014-enterovirus/en>

Информация о соавторах:

Казарцева Наталья Владимировна (Natalia Kazartseva), аспирант кафедры детских инфекционных болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Postgraduate Student of the Department of Children's Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; nataly-zelenina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0409-2355>

Вероника Борисовна Котлова (Veronika Kotlova), к.м.н. доцент кафедры детских инфекционных болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Infectious Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; kotlova.65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0520-2977>

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.

Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности сальмонеллёзов у детей на современном этапе

Е. Г. Климовицкая, С. Н. Ешмолов, И. Г. Ситников

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Ярославль, Россия

В последние годы отмечается рост заболеваемости сальмонеллёзом у детей, в том числе по Ярославской области на 52,7%. С целью изучения сальмонеллёза у детей на современном этапе проведено наблюдение 185 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу города Ярославля в период с 2015 по 2017 годы. Проведен анализ основных клинико-эпидемиологических и лабораторных показателей и установлены особенности течения сальмонеллёзов у детей.

Результаты: Доминирующим возбудителем по-прежнему остается *Salmonella enteritidis*. Преобладали дети первых 3-х лет жизни — 65,4%, из них в возрасте до 1 года — 18,9%, неорганизованные в детские дошкольные учреждения — 49,2%. Пищевой путь инфицирования установлен в 49,7% случаев. У 71,4% больных заболевание развивалось на фоне сопутствующей патологии. В большинстве случаев (74,1%) поражение желудочно-кишечного тракта проявлялось гастроэнтероколитом или энтероколитом. В 38,9% случаев сальмонеллёз протекал в сочетании с бактериальными и вирусными возбудителями, особенно с рота- и норовирусами (81,9%), что утяжеляло течение инфекции. Тяжелые формы составили 24,9% и были обусловлены развитием дегидратации, преимущественно у больных с микст-инфекциями.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции (ОКИ), сальмонеллёз, дети

Clinical, epidemiological and laboratory features of Salmonellosis in children at the present stage

E. G. Klimovitskaya, S. N. Eshmolov, I. G. Sitnikov

Yaroslavl state medical University, Yaroslavl, Russia

In recent years, there has been an increase in the incidence of salmonellosis in children, including in the Yaroslavl region by 52.7%.

In order to study salmonellosis in children at the present stage, we observed 185 patients aged from 1 month to 18 years who were hospitalized in the Infectious Clinical Hospital of the city of Yaroslavl from 2015 to 2017. The analysis of the main clinical, epidemiological and laboratory parameters was carried out and the peculiarities of the course of salmonellosis in children were established.

Results: *Salmonella enteritidis* remains the dominant pathogen. The children of the first 3 years of life prevailed — 65.4%, of which under the age of 1 year — 18.9%, unorganized in preschool institutions — 49.2%. Alimentary infection was found in 49.7% of cases. In 71.4% of patients, the disease developed against a background of concomitant pathology. In most cases (74.1%), damage to the gastrointestinal tract was manifested by gastroenterocolitis or enterocolitis. In 38.9% of cases, salmonellosis occurred in combination with bacterial and viral pathogens, especially with rota and noroviruses (81.9%), which aggravated the course of the infection. Severe forms accounted for 24.9% and were due to the development of dehydration, mainly in patients with mixed infections.

Keywords: acute intestinal infections, salmonellosis, children

Для цитирования: Е. Г. Климовицкая, С. Н. Ешмолов, И. Г. Ситников. Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности сальмонеллёзов у детей на современном этапе. Детские инфекции. 2019; 18(4):49-52 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-49-52>

For citation: E. G. Klimovitskaya, S. N. Eshmolov, I. G. Sitnikov. Clinical, epidemiological and laboratory features of Salmonellosis in children at the present stage. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):49-52 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-49-52>

Контактная информация: Климовицкая Елизавета Генриховна (Elizaveta Klimovitskaya), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета; г. Ярославль, Россия; PhD, Associate Professor of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl state medical University, Yaroslavl, Russia; k337003@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1998-7832>

Острые кишечные инфекции (ОКИ) представляют собой актуальную проблему инфекционной патологии, как в отечественном здравоохранении, так и во всём мире из-за их широкой распространённости и той роли, которую они играют в формировании гастроинтестинальной патологии у детей [1, 2]. В педиатрии ОКИ занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости и смертности у детей раннего возраста, уступая лишь острым респираторным вирусным инфекциям [3—5].

В настоящее время ведущее место в этиологической структуре ОКИ занимают вирусные диареи, преимущественно ротавирусной и норовирусной этиологии, однако, и бактериальные инфекции не утратили своей значимости [6].

Среди острых кишечных инфекций бактериальной этиологии в нашей стране, как и во всём мире, лидируют сальмонеллёзы [6—9]. По данным официальной статистики, заболеваемость у детей до 14 лет в Российской Федерации после некоторого снижения в начале века вновь начала расти, достигнув максимума в 2008 году (111,7 на 100 тыс. детей до 14 лет). В последние два года она превышала общую популяционную заболеваемость почти в 3 раза [7—9].

В 2018 году заболеваемость сальмонеллёзом по Российской Федерации у детей до 17 лет составила 16 994 случаев (58,01 на 100 тысяч населения); по Ярославской области — 150 случаев (61,81 на 100 тысяч населения), с увеличением на 52,76% по сравнению с 2017 годом [10, 11].

В последнее время среди общего числа больных сальмонеллёзом увеличился удельный вес детей 1–2 лет (119,6 на 100 тысяч детей этого возраста в 2017 году), значительна возросла роль среднетяжёлых и тяжёлых форм [6, 7, 12]. Таким образом, важность изучения сальмонеллёзов у детей определяется их значимостью в патологии детского возраста и актуальностью проблемы.

Цель исследования — изучение современных клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей сальмонеллёза у детей.

Научная новизна работы обоснована впервые изученными клинико-эпидемиологическими и лабораторными показателями сальмонеллёзов у детей на территории Ярославской области, характеризующих современное течение инфекции в регионе.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 185 детей с сальмонеллёзом, госпитализированных в ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница» в 2015–2017 гг.

Всем пациентам проводился комплекс исследований, включавший анализ клинических проявлений в динамике, общий анализ крови и мочи, копрологическое исследование, кал на яйца гельминтов и простейшие, смыв на энтеробиоз, анализ мочи на α -амилазу, анализ кала на кишечную группу двукратно, посев мочи на сальмонеллы двукратно, анализ кала на рота- и норовирусы методом ИФА, биохимический анализ крови, кровь на гемокультуру (по показаниям), серологические методы исследования крови (по показаниям), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, рентгенография органов грудной клетки (по показаниям), электрокардиография (по показаниям), консультация ЛОР-врача и хирурга (по показаниям). Результаты наблюдений статистически обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel 2013 и Statistica 6.0 в среде Microsoft Windows 7 SP1. Математическая обработка выполнялась по стандартным статистическим алгоритмам.

Результаты и их обсуждение

В возрастной структуре заболевших преобладали дети первых трех лет жизни — 65,4%: до 1 года —

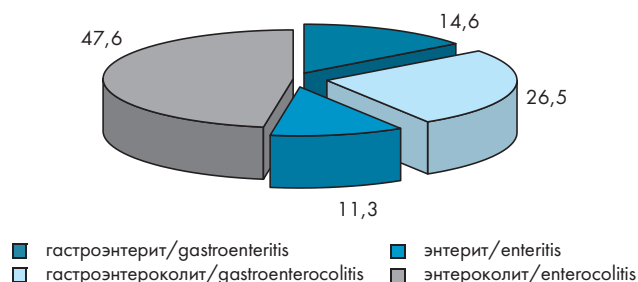


Рисунок 1. Топика поражения желудочно-кишечного тракта при сальмонеллёзе у детей

Figure 1. Topic lesions of the gastrointestinal tract in Salmonellosis in children

35 (18,9%) человек, от 1 до 3 лет — 86 (46,5%), от 3 до 7 лет — 28 (15,1%), старше 7 лет — 36 (19,5%). Статистически достоверных различий по количеству заболевших сальмонеллёзом в группе детей до 3-х лет в 2015–2017 гг. установлено не было ($p > 0,05$), однако детей в возрасте до 1 года в 2017 году было достоверно больше (23,1%), в сравнении с 2015 и 2016 годами (17,0% и 16,0% соответственно; $p < 0,05$).

Девочки болели чаще, чем мальчики (53,0% и 47,0% соответственно). Среди заболевших городских жителей было 153 (82,9%) человек. Неорганизованные в детские дошкольные учреждения дети составили 49,2%. Ведущим путем инфицирования был пищевой (49,7%) с основными факторами передачи в виде молочных продуктов (36,9%), мяса кур (20,7%) и яиц (6,5%) без достаточной термической обработки. Заражение контактно-бытовым путем наблюдалось у 46 (24,9%) больных, в основном у детей до 3 лет (80,4%), из них до года — у 10 (21,7%) человек. 4 пациента выезжали на морские курорты, преимущественно зарубежные. У 43 (23,2%) человек данные эпидемиологического анамнеза выявить не удалось.

У 71,4% больных была выявлена сопутствующая патология: 27,3% — заболевания желудочно-кишечного тракта, 17,4% — патология почек, 15,9% — анемия, 9,8% — хронические аденоидит и тонзиллит, 8,3% — atopический дерматит, 6,8% — неврологические расстройства, 14,5% — другие хронические заболевания.

Пациенты поступали в стационар на $3,59 \pm 0,18$ день болезни с жалобами на повышение температуры тела, рвоту, жидкий стул, боли в животе, снижение аппетита, общую слабость, вялость. У 46 (24,9%) детей диагностированы тяжёлые формы, обусловленные токсикозом с эксикозом (63,0%), ацетонемией (43,5%), энцефалической реакцией (8,7%). Генерализованных форм сальмонеллёза за период наблюдений выявлено не было. Следует отметить, что в 2016 году больных с тяжёлыми формами инфекции было достоверно больше (35,0%; $p < 0,05$) в сравнении с 2015 (19,0%) и 2017 (10,8%) гг.

Осложнения в виде реактивного панкреатита наблюдались у 12,9% больных; отиты, бронхиты, тонзиллиты — у 11,9%. У 1 ребенка 12 лет сальмонеллез осложнился острым аппендицитом.

У большинства детей были выявлены энтероколитические и гастроэнтероколитические формы, которые составили 47,6% и 26,5% соответственно. У 14,6% пациентов диагностированы гастроэнтеритические, у 11,3% — энтеритические формы (рис. 1). Гастритических и колитических вариантов отмечено не было. Полученные данные показывают, что сальмонеллёз характеризуется преимущественно распространенным поражением желудочно-кишечного тракта в виде гастроэнтероколитических и энтероколитических форм (74,1%).

У всех детей заболевание начиналось остро с выраженного интоксикационного синдрома в виде вялости, слабости, снижения или отсутствия аппетита. Повышение температуры тела отмечено у 177 (95,7%) больных. Субфебрильная температура регистрировалась у 22 (12,4%) пациентов, фебрильная — у 110 (62,2%) больных и гектическая лихорадка — у 45 (25,4%) человек. У 8 (4,3%) детей повышения температуры тела не наблюдалось. Длительность лихорадочного периода составила $4,47 \pm 2,63$ дня.

Рвота отмечалась у 86 (46,5%) пациентов кратностью $3,73 \pm 0,35$ раз, длительностью $1,77 \pm 0,12$ дней. У 59 (68,6%) детей рвота имела гастритический характер, у 27 (31,4%) — токсический (на высоте лихорадки). У всех больных выявлялся диарейный синдром с частотой стула $7,59 \pm 0,3$ раз и продолжительностью $5,84 \pm 0,28$ дней. Примеси в стуле наблюдались у 137 (74,1%) детей в виде слизи (66,4%), зелени (67,9%), крови (46,7%).

Боли в животе имели место у 70 (37,8%) пациентов: по ходу толстого кишечника (31,4%), по ходу тонкого кишечника (11,5%), в эпигастриальной области (10,0%), по всему животу (47,1%). Явления метеоризма были выявлены у 82 (44,3%), в основном у детей раннего возраста. Гепатоспленомегалия диагностирована у 41 (22,2%) человек. У 81,1% больных наблюдался катар верхних дыхательных путей в виде гиперемии зева и зернистости задней стенки глотки.

В общем клиническом анализе крови количество лейкоцитов составило $9,42 \pm 0,33$ ($\times 10^9/\text{л}$), палочкоядерные нейтрофилы $4,5 \pm 0,24$ (%), сегментоядерные — $59,71 \pm 0,97$ (%), СОЭ $17,66 \pm 0,72$ (мм/ч); у 40% больных скорость оседания эритроцитов была выше 20 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение С-реактивного белка до $36,29 \pm 13,33$, другие показатели не отличались от нормальных значений. У 12,9% детей наблюдалось повышение альфа-амилазы в моче выше 500 Ед/л.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, у 12,9% больных выявлялись диффузные изменения поджелудочной железы, у 21,6% — реактивные изменения печени, селезенки и кишечника.

У всех больных диагноз верифицирован бактериологическим методом (рис. 2): *S. enteritidis* выделена у 75,1% детей, *S. typhimurium* — 11,4%, *S. virchow* — 4,3%, сальмонеллы редких групп — 7,6%. За период наблюдений в этиологической структуре сальмонеллёзов преобладала *S. enteritidis*. Следует отметить, что в 2015 году больных с сальмонеллёзом *enteritidis* было достоверно больше (85,0%; $p < 0,05$) в сравнении с 2016 (65,0%) и 2017 (76,9%) гг. Детей с сальмонеллёзом *typhimurium* в 2015 году было достоверно меньше (6,0%), чем в 2016 и 2017 гг. (14,0% и 13,8% соответственно; $p < 0,05$).

У 72 (38,9%) пациентов сальмонеллёз протекал в сочетании с бактериальными возбудителями и вирусами

Таблица 1. Сочетание сальмонелл с другими возбудителями (смешанные инфекции)

Table 1. The combination of *Salmonella* with other pathogens (mixed infection)

<i>Salmonella</i> + Бактерии, n (%)	<i>Salmonella</i> + Вирусы, n (%)
патогенные эшерихии — 3 (4,2%)	ротавирусы — 50 (69,4%)
кампилобактерии — 3 (4,2%)	норовирусы — 9 (12,5%)
	энтеровирусы — 3 (4,2%)
	аденовирусы — 3 (4,2%)
	вирусы гриппа В — 1 (1,3%)

(табл. 1): патогенными эшерихиями — 3 (4,2%), кампилобактериями — 3 (4,2%), ротавирусами — 50 (69,4%), норовирусами — 9 (12,5%), энтеровирусами — 3 (4,2%), аденовирусами — 3 (4,2%), вирусом гриппа В — 1 (1,3%) человек. В 2016 и 2017 гг. наблюдалось достоверное увеличение числа больных со смешанными формами сальмонеллёза с рота- и норовирусными инфекциями в сравнении с 2015 годом (2016 г. — 37,3%, 2017 г. — 42,4%, 2015г. — 20,3%; $p < 0,05$). В 2015 году больных со смешанной сальмонеллёзно-норовирусной инфекцией выявлено не было. Необходимо отметить, что сальмонеллёз в виде моно-инфекции протекал в основном в среднетяжёлых формах, тогда как микст-варианты с бактериальными и вирусными возбудителями имели чаще тяжелое течение, обусловленное токсикоэксикозами с эксикозами и ацетонемией (44,4%). Средний койко-день в стационаре при моно-инфекции составил $5,42 \pm 0,1$ дней, однако у детей со смешанными формами сальмонеллёза отмечалось достоверное увеличение сроков пребывания до $7,67 \pm 0,21$ дней ($p < 0,05$).

Всем детям назначалась пероральная регидратационная и инфузионная (16,2%) терапия. Больные со среднетяжёлыми формами лечились нифуроксазидом, с тяжёлыми — антибактериальными препаратами. Большинство (96,2%) пациентов получали патогенетическую терапию в виде энтеросорбентов, а также пробиотики (63,2%) и бактериофаги (5,4%).

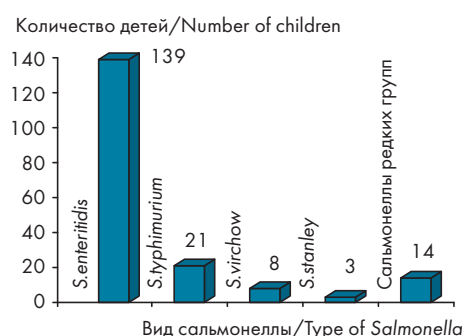


Рисунок 2. Результаты бактериологической верификации сальмонеллёзной инфекции у детей

Figure 2. Results of bacteriological verification of Salmonellosis in children

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что в последние годы отмечается рост заболеваемости сальмонеллёзом у детей (по Ярославской области на 52,7%). Доминирующим возбудителем по-прежнему остается *Salmonella enteritidis* (75,1%), что согласуется с данными литературы [6, 7].

Преобладали дети первых 3-х лет жизни (65,4%, из них до года — 18,9%), неорганизованные в детские дошкольные учреждения (49,2%), с преимущественным пищевым путем инфицирования (49,7%). Заражение контактно-бытовым путем наблюдалось у 24,9% человек, в основном у детей до 3 лет (80,4%), из них до года — 21,7%. У 71,4% больных заболевание развивалось на фоне сопутствующей патологии.

Сальмонеллёз характеризовался преимущественно распространенным поражением желудочно-кишечного тракта в виде гастроэнтероколитических и энтероколитических форм (74,1%).

В 38,9% случаев сальмонеллёз протекал в сочетании с бактериальными и вирусными возбудителями, особенно с рота- и норовирусами (81,9%), что утяжеляло течение инфекции. Тяжелые формы составили 24,9% и были обусловлены в основном токсикозами с эксикозами преимущественно у больных со смешанными формами инфекции.

У 14,6% больных были выявлены осложнения в виде реактивного панкреатита, патологии со стороны ЛОР органов, острого аппендицита.

Литература/References:

1. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. М.: Медицина, 2001:476.
Vorotyntseva N.V., Mazankova L.N. Acute intestinal infections in children. M.: Meditsina, 2001:476. (In Russ.)
2. Горелов А.В., Бондарева А.В. Стартовая терапия эшерихиозов у детей. Лечение и профилактика, 2016; 4(20):69–73.
Gorelov A.V., Bondareva A.B. Start therapy esherihioz in children. *Lechenie i Profilaktika=Treatment and Prevention*, 2016; 4(20): 69–73. (In Russ.)
3. Горелов А.В., Усенко Д.В., Каджаева Э.П., Ардатская М.Д. Оценка эффективности энтерофурила в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей и его влияние на микробиоценоз кишечника. Инфекционные болезни, 2006; 4(3): 47–50.
Gorelov A.V., Usenko D. V., Kadzhaeva E.P., Ardatskaya M.D. evaluation of the effectiveness enterofuryl in complex therapy of acute intestinal infections in children and its influence on the microbiocenosis of the intestine. *Infektsionnye Bolezni=Infectious Diseases*, 2006; 4(3):47–50. (In Russ.)
4. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Бехтерева М.К., Тихомирова О.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе. Инфекционные болезни, 2009; 7(2): 7–12.
Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Bekhtereva M.K., Tikhomirova O.V. Problems of childhood infections at the present stage. *Infektsionnye Bolezni=Infectious Diseases*, 2009; 7(2): 7–12. (In Russ.)
5. Острые кишечные инфекции у детей: Учебно-методическое пособие. Под редакцией Учайкина В.Ф. Москва, 2005:116.
Acute intestinal infections in children: an Educational and methodical manual. Edited by Uchaykin V. F. Moscow, 2005:116 (In Russ.)
6. Милютин Л.Н. Эволюция сальмонеллёзов у детей (некоторые итоги 40 лет наблюдений). Инфекционные болезни, 2019; 17(1):39–43.

17(1):39–43.

Milyutina L.N. Evolution of salmonellosis in children (some results of 40 years of observations). *Infektsionnye Bolezni=Infectious Diseases*, 2019; 17(1): 39–43. (In Russ.)

7. Милютин Л.Н., Рублёва О.В. Клинические особенности современных сальмонеллёзов у детей раннего возраста. Журнал инфектологии, 2014; Приложение. 6(3):91.
Milyutina L.N., Rubleva O.V. Clinical peculiarities of modern salmonellosis in children of early age. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*, 2014; 6(3):91. (In Russ.)
8. Малеев В.В., Горелов А.В., Усенко Д.В., Кулешов К.В. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2014; (1):4–8.
Maleev V.V., Gorelov A.V., Usenko D.V., Kuleshov K.V. Actual problems, results and prospects of studying acute intestinal infections. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni=Epidemiology and Infectious Diseases*. 2014; (1):4–8. (In Russ.)
9. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей. Лечащий врач, 2016; (3):2–11.
Ploskireva A. A., Gorelov A.V. The algorithm of therapy of acute intestinal infections in children. *Lechashchiy Vrach*, 2016; (3):2–11. (In Russ.)
10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях по Российской Федерации за январь-декабрь 2017 г.
Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. Federal center for hygiene and epidemiology. Information on infectious and parasitic diseases in the Russian Federation for January-December 2017. (In Russ.)
11. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях по Ярославской области за январь-декабрь 2017.
Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. Federal center for hygiene and epidemiology. Information about infectious and parasitic diseases in the Yaroslavl region for January-December 2017. (In Russ.)
12. Информационные бюллетени Референс-центра по мониторингу за сальмонеллёзами №23–29. Москва, 2011–2018 г. Руководитель Рожнова С.Ш. Составитель Акулова Н.К.
Newsletters of the Reference center for salmonellosis monitoring No. 23–29. Moscow, 2011–2018. Supervisor Rozhnova S.Sh. Compiler Akulova N.K. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Ешмолов Сергей Николаевич (Sergey Eshmolov), к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; PhD, assistant of the Department of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl state medical University, Yaroslavl, Russia; doctorsn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5562-7888>

Ситников Иван Германович (Ivan Sitnikov), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, Professor, head of the Department of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl state medical University, Yaroslavl, Russia; sitnikov@ysmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2821-433X>

Статья поступила 09.09.19

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

Эпидемиологические черты иксодового клещевого боррелиоза у детей в Ульяновской области

^{1,2} А. А. НАФЕЕВ, ³ Т. М. БЕРГЕЛЬСОН, ⁴ А. А. НАФЕЕВА

¹ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области», г. Ульяновск, Российская Федерация

² ФБОУ ВО Ульяновский государственный университет, медицинский факультет, г. Ульяновск, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

В данной работе приведены материалы по заболеваемости детей иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) в Ульяновской области за период 1996–2017 гг.

Было зарегистрировано 28 случаев иксодового клещевого боррелиоза среди детей. Присасывание клещей в апреле-мае отмечалось у 6 (21,4%) детей, в июне-августе — у 12 (42,9%), в сентябре-ноябре — у 10 (35,7%). Мигрирующая эритема выявлена у 15 пациентов (53,6%). В половине случаев наблюдались умеренно выраженные симптомы интоксикации (57,1%). Боррелиоз был подтвержден лабораторно в ранние сроки в 75% случаев.

Таким образом, особенностью иксодовых клещевых боррелиозов у детей в Ульяновской области является: выявление заболевания в период активности клещей, т.е. в ранние сроки; равное соотношение эритемных и безэритемных форм; преобладание в клинике слабо выраженных симптомов интоксикации; лабораторное подтверждение в 75% случаев в ранние сроки. Наличие у пациента мигрирующей эритемы дает основание для постановки диагноза ИКБ даже при отсутствии положительных результатов серологического исследования.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, Лайм-боррелиоз, мигрирующая эритема, дети

Epidemiological features of Ixodic tick-borne Borreliosis in children in the Ulyanovsk region

^{1,2} A. A. Nafeyev, ³ T. M. Bergelson, ⁴ A. A. Nafeyeva

¹ Center of Hygiene and Epidemiology in the Ulyanovsk region, Ulyanovsk, Russian Federation

² Ulyanovsk State University, Faculty of Medicine, Ulyanovsk, Russian Federation

³ Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

This paper presents materials on the incidence of children with ixodic tick-borne borreliosis in the Ulyanovsk region for the period 1996–2017.

28 cases of tick-borne borreliosis among children were recorded. Tick suction in April-May was observed in 6 (21.4%) children, in June–August — in 12 (42.9%), in September–November — in 10 (35.7%). Migratory erythema was detected in 15 patients (53.6%). In half of the cases, moderate intoxication symptoms were observed (57.1%). Borreliosis was confirmed laboratory early in 75% of cases.

Thus, a feature of ixodic tick-borne borreliosis in children in the Ulyanovsk region is: detection of the disease during the period of tick activity, that is, in the early stages; equal ratio of erythema and non-erythema forms; the prevalence in the clinic of mild symptoms of intoxication; laboratory confirmation in 75% of cases in the early stages. The presence of migratory erythema in the patient gives reason for the diagnosis of ixodic tick-borne borreliosis even in the absence of positive results of a serological examination.

Keywords: ixodic tick-borne borreliosis, Lyme borreliosis, migratory erythema, children

Для цитирования: А.А. Нафеев, Т.М. Бергельсон, А.А. Нафеева. Эпидемиологические черты иксодового клещевого боррелиоза у детей в Ульяновской области. Детские инфекции. 2019; 18(4):53-55 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-53-55>

For citation: A.A. Nafeyev, T. M. Bergelson, A.A. Nafeyeva. Epidemiological features of Ixodic tick-borne Borreliosis in children in the Ulyanovsk region. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):53-55 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-53-55>

Контактная информация: Нафеев Александр Анатольевич (Alexander Nafeyev), д.м.н., профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, медицинский факультет, заведующий отделением особо опасных инфекций Центра гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области, г. Ульяновск, Российская Федерация; PhD, Professor of Infectious Diseases and Medical Faculty, Federal Center for Hygiene and Epidemiology in Ulyanovsk Region; nafeyev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3113-6018>

По уровню распространенности и заболеваемости в странах Центральной и Восточной Европы, иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) занимают первое место среди природно-очаговых инфекций, передающихся клещами [1]. По официальным данным, в Российской Федерации в последние годы (2016–2017 гг.) регистрировалось не более 7000 случаев больных ИКБ, при этом прогнозируемое их количество должно быть существенно больше, поскольку в европейских странах ежегодно документируется до 50 тыс. случаев, а наша страна характеризуется как наиболее обширный ареал распространения иксодовых клещей. ИКБ относят к «новым» инфекциям — в РФ они официально внесены в реестр инфекционных заболеваний только в 1991 г.

Иксодовые клещевые боррелиозы представляют собой полиэтиологическую группу природно-очаговых зоонозных инфекций из спирохетозов, передающихся через укусы иксодовых клещей и характеризующихся склонностью к затяжному и хроническому течению с полисистемными поражениями, поэтому разработка единых клинических, эпидемиологических критериев диагностики весьма актуальна. Вариабельность клиники и недостаточная информированность населения и врачей могут приводить к поздней диагностике заболевания и развитию хронических форм, поражению нервной системы и др. органов [2–5], что может оказать неблагоприятное влияние на здоровье детей в отдаленном периоде. При клещевых инфекциях важно установить

время присасывания клеща, от чего зависит своевременность проведения необходимых первичных экстренных профилактических мероприятий. Учитывая тот факт, что в отношении ИКБ до настоящего времени не разработаны средства специфической профилактики, вопросы ранней диагностики (эпидемиологической, клинической, лабораторной) имеют первоочередное значение.

Цель работы: обобщить имеющиеся эпидемиологические данные по случаям заболевания детей ИКБ в Ульяновской области.

Материалы и методы исследования

Представлены данные заболеваемости ИКБ в Ульяновской области за период 1998—2017 гг. Диагноз иксодового клещевого боррелиоза установлен у 28 детей в соответствии с МКБ X пересмотра на основании эпидемиологических, общеклинических, специфических (серологического — ИФА) методов.

Результаты и их обсуждение

Имеющие место проблемы в своевременной постановке диагноза ИКБ на ранней стадии развития и последующей его регистрации в общепринятом в Российской Федерации порядке (подача экстренного извещения — форма № 058/у и внесение в статистические отчетные формы №1,2), не позволяют у взрослых больных в полной мере отнести данное заболевание к сезонному, т.к. в период активности клещей (апрель-октябрь) диагноз был установлен только у 74,1% взрослых. Регистрируются случаи позднего (зимнего) обращения взрослых пациентов, когда уже развиваются различные органые поражения. Выявление случаев заболеваний боррелиозом у детей, напротив, полностью укладывается в сезонность (100%), по большей мере за счет беспокойства родителей за своего ребёнка и незамедлительного обращения в медицинское учреждение сразу после обнаружения присасывания клеща.

В Ульяновской области за период 1996—2017 гг. было зарегистрировано 28 случаев ИКБ среди детей. По данным эпидемиологического анамнеза, присасывание клещей по сезонам года отмечалось: весной (апрель—май) — у 6 (21,4%) детей, летом (июнь—август) — у 12 (42,9%), осенью (сентябрь—ноябрь) — у 10 (35,7%). За исключением 1 случая, заражение происходило на территории Ульяновской области, в том числе в 50% случаев — на эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту территориях. Инфицирование преимущественно связано с пребыванием в местах загородного отдыха (82,1%). Возрастной состав заболевших представлен детьми в возрасте до 7 лет жизни — 8 человек, 8—14 лет — 15, 15—17 лет — 5 человек. Среди заболевших преобладали мальчики — их оказалось 24 (85,7%). Большинство составили городские жители (85,7%). Половина больных наблюдалась и лечилась в стационаре, половина — в поликлини-

ческих учреждениях (по 14 детей). Сроки поступления больных на госпитализацию: в 1 день — 2 человека, на 2—3 день — 4 человека, на 4—5 дни — 1 человек, позднее 5 дней — 7 человек (в том числе 1 ребёнок поступил в стационар спустя месяц).

Известно, что «золотым» стандартом клинической диагностики на ранней стадии иксодового клещевого боррелиоза является наличие первичной мигрирующей эритемы (МЭ), появление которой напрямую связано с фактом и местом присасывания клеща. Эритемная форма заболевания может протекать в виде серопозитивного и серонегативного вариантов [4, 6]. В нашем наблюдении наличие МЭ отмечено у 15 из 28 пациентов (53,6%). У 13 больных (46,4% случаев) эритема не выявлялась. Больные с МЭ были разделены на 2 группы: 1 группа — больные с диаметром эритемы 5,0 см и меньше (таких оказалось 9 человек — 60,0%), 2 группа — больные с диаметром эритемы больше 5,0 см (6 человек — 40,0%).

Выраженных отличий клинических проявлений заболевания в зависимости от возраста мы не выявили. Жалобы на боли в месте укуса клеща, жжение, зуд предъявляли 14 детей (50,0%). В 57,1% случаев заболевание иксодовым клещевым боррелиозом характеризовалось умеренно выраженными симптомами интоксикации в виде общего недомогания, слабости. Снижение аппетита отмечено в 7,1% случаев. У 11 детей (39,3%) имело место повышение температуры до субфебрильных цифр, до фебрильных цифр — у 2 (7,1%). У 15 (53,6%) детей температура тела оставалась нормальной. В единичных случаях отмечалось увеличение околоушных лимфоузлов; тошнота, рвота; снижение рефлексов и асимметрия лица слева; болезненность в суставах.

В большинстве случаев (75,0%) было получено лабораторное подтверждение ИКБ в ранние сроки заболевания. Для сравнения, у взрослых больных — только в 55% случаев.

Заключение

Клинико-эпидемиологическими особенностями течения иксодового клещевого боррелиоза у детей в Ульяновской области является: регистрация заболеваемости исключительно в сезон активности клещей, значительная доля безэритемных форм (46,4%), преобладание в клинике слабо выраженных симптомов интоксикации.

В последние годы возросла частота выявления безэритемных форм ИКБ. Таким образом, отсутствие в половине случаев выраженных клинических признаков заболевания (эритемы, лимфаденита, лихорадки, интоксикации) затрудняет диагностику на ранних стадиях болезни. В связи с этим важная роль отводится тщательно собранному эпидемиологическому анамнезу (любой контакт с клещами — присасывание, на-

ползание и т.д.), оценке эндемичности территории, где произошёл этот контакт; а также установлению факта инфицированности клещей боррелиями, циркулирующими на той или иной административной территории (с указанием рода). Всё это в комплексе обеспечит своевременную постановку диагноза ИКБ, так как использование серологических методов диагностики на ранней стадии инфекционного процесса имеет ограниченное применение ввиду поздних сроков выработки антител. Если при постановке диагноза жестко придерживаться положения о лабораторном подтверждении, то можно пропустить серонегативные формы ИКБ. Согласно рекомендациям ВОЗ, европейского общества по согласованным действиям против ИКБ и Общества инфекционистов Америки, наличие у пациента МЭ даёт основание для постановки диагноза даже при отсутствии положительных результатов серологического исследования и не требует серологического подтверждения [1, 5, 7, 8]. В целом, серологические тесты рекомендуется использовать для подтверждения клинического диагноза ИКБ, а не в качестве первоосновы для диагностики или принятия решения о лечении [9].

Литература/References:

1. Бацюра А.В. Проблемы Лайм-боррелиоза в практике клинициста. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011; 4:17–26.
Batsyura A.V. Problems of lime боррелиоза in practice, the Clinician. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2011; 4:17–26. (in Russ.)
2. Базарный В.В., Корикина М.Ю., Волкова Л.И. и др. Оптимизация серологической диагностики Лайм-боррелиоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2003; 12: 49–50.
Bazarniy V.V., Korikova M.Yu., Volkova L.I. et al. Optimization of serological diagnosis of Lyme borreliosis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2003; 12:49–50. (in Russ.)
3. Белова О.А., Брискер С.А., Карганова Г.Г. Долгосрочная персистенция вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах. Паразитология в изменяющемся мире: Материалы V Съезда Паразитологического общества при РАН, Всероссийской конференции с международным участием. Новосибирск, 2013: 64.
Belova O.A., Brisker S.A., Karganova G.G. Long-term persistence of tick-borne encephalitis virus in ixodic ticks. *Parasitology in a changing world: Proceedings of the V Congress of the Parasitological Society of the Russian Academy of Sciences, All-Russian Conference with international participation*. Novosibirsk, 2013: 64. (in Russ.)
4. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва, 2013: 464.
Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Natural focal infections transmitted by ixodic ticks. Moscow, 2013:464. (in Russ.)
5. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням, часть 1. СПб.: Фолиант, 2000:144–150.
Lobzin Yu.V. Guide to infectious diseases, part 1. SPb.: Foliant, 2000: 144–150. (in Russ.)
6. Нафеев А.А. Диагностика Лайм-боррелиоза на ранней стадии. Здоровье населения и среда обитания. 2014; 6(255): 36–37.
Nafeev A.A. Diagnosis of Lyme borreliosis at an early stage. *Zdorov'ye Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2014; 6(255):36–37. (in Russ.)
7. Biesiada G., Czepiel J., Lesniak M.R., Garlicki A. et al., Lyme disease: review. *Arch Med Sci*. 2012; 8(6):978–982.
8. Szulżyk T., Flisiak R. Lyme borreliosis. *Annals of Parasitology*. 2012; 58(2):63–69.
9. Brown S.L., Hansen S.L., Langone J.J. Role of serology in diagnosis of Lyme disease. *JAMA*; 1999; 282:62–66.

Информация о соавторах:

Бергельсон Т.М. (T. Bergelson), ординатор-невролог, ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Российская Федерация; tanyabergelson@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6085-2964>
Нафеева А.А. (A. Nafeyeva), ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), студентка 4 курса лечебный факультет, Москва, Российская Федерация; nafeeva.any@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-4821-8071>

Статья поступила 28.10.2019

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: диагностика, лечение и профилактика

Н. В. Холоднова¹, Л. Н. Мазанкова², А. А. Вольтер³, И. Е. Турина⁴

¹ ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского Минздрава России, Москва

² ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

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

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Литературный обзор работ зарубежных и отечественных авторов посвящен современным подходам к диагностике, лечению и профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ). Представлены данные международных консенсусов: «Консенсусное заявление европейских экспертов по диагностике и лечению ВЦМВИ», принятого группой по ВЦМВИ от Европейской ассоциации детских инфекционных болезней (ESPID) в Лейпциге (Германия) в 2015 году, и «Врожденная цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: консенсусные рекомендации по профилактике, диагностике и терапии» неофициальной Интернациональной группой по ВЦМВИ (ICCRG), созданной в Брисбене (Австралия) в 2015 году в рамках 5-й Международной конференции по врожденной цитомегалии, о доказательной базе лечения ВЦМВИ с применением противовирусных препаратов и иммунотерапии. Особое внимание уделено профилактике ЦМВИ как у беременных, так и у новорожденных, а также данные международных исследований о вакцинопрофилактике ЦМВИ.

Ключевые слова: новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, врожденная инфекция

The modern view of congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention

N. V. Kholodnova¹, L. N. Mazankova², A. A. Volter³, I. E. Turina⁴

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

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

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

A literature review of the works of foreign and domestic authors is devoted to modern approaches to the diagnosis, treatment and prevention of congenital cytomegalovirus infection (cCMV). The data of international consensus are presented: «Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management» adopted by the cCMV group from the European society for pediatric infectious diseases (ESPID) in Leipzig, Germany in 2015, and «Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy» by an informal International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group (ICCRG), established in Brisbane, Australia in 2015 as part of the 5th International cCMV Conference about evidence-based treatment cCMV using antiviral drugs and immunotherapy. Particular attention is paid to the prevention of cCMV in both pregnant and newborns, as well as data from international studies on the cytomegalovirus vaccination.

Keywords: newborn, cytomegalovirus infection, congenital infection

Для цитирования: Н. В. Холоднова, Л. Н. Мазанкова, А. А. Вольтер, И. Е. Турина. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика. Детские инфекции. 2019; 18(4):56-63 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63>

For citation: N.V. Kholodnova, L.N. Mazankova, A.A. Volter, I.E. Turina. A modern view of the problem of congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment and prevention. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):56-63 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63>

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>

Диагностика

Согласно консенсусам, диагностика ЦМВ-инфекции у беременных направлена на выявление первичной инфекции с помощью серологических (ИФА, НРИФ), культуральных методов и ПЦР [1].

Показаниями к обследованию беременных на ЦМВ-инфекцию являются: гриппоподобное состояние (лихорадка, головная боль, слабость), тонзиллит (при отрицательных анализах на вирус Эпштейна-Барр), гепатит (при отрицательных анализах на гепатит А, В, С), специфические для врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) изменения на скрининговом УЗИ [2–4].

Избирательный скрининг на ВЦМВИ внедрен в США, странах Европы, Израиле и Австралии, но не входит в основные программы скрининга беременных [2]. В РФ скрининг беременных на ЦМВ (кровь на IgG к ЦМВ) согласно Приложению №5 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утв. приказом Министрства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н проводится во 2 триместре в стационарных условиях, при нахождении женщины в отделении патологии беременности. В амбулаторно-поликлинических условиях рутинно диагностика ЦМВ не предусмотрена, показаниями к ней являются привычное невынашивание

(определение IgM и IgG до 22 недель гестации) и подозрение на цитомегаловирусную инфекцию у беременной (определение IgM и IgG с авидностью, ПЦР крови и мочи). Согласно данным Tanimura K. и Yamada H., должен проводиться скрининг всех беременных женщин — определение исходного уровня IgG в 1 триместре беременности для выявления серонегативных женщин и возможности выявления сероконверсии в дальнейшем [5].

Khalil A. et al. считают, что IgM в данном случае не является маркером первичной инфекции, так как может сохраняться после первичной инфекции около 6–9 месяцев, может обнаруживаться при вторичной инфекции, перекрестно реагировать с IgM к вирусу Эпштейна-Барр, а также может быть обнаружен в результате неспецифической поликлональной активации [6]. При рассмотрении только этого показателя его специфичность составляет 20–25%, а количество ложноположительных результатов — 10–15% [5].

Массовый скрининг беременных на ЦМВ не рекомендован ввиду экономической и практической нецелесообразности, так как он не выявляет реактивацию или реинфекцию ЦМВИ [2, 4].

«Золотой стандарт» серологической диагностики первичной ЦМВИ у беременной — это сероконверсия IgG, нарастание титра антител в сравнении сыворотки крови до и во время беременности [2, 5]. В Англии рекомендовано исследование двух последовательных образцов с интервалом 3–4 недели во время беременности или сразу после родов [7]. Однако, по мнению Khalil A. et al., изолированное повышение IgG не подтверждает вторичную инфекцию, так как может быть связано с неспецифической поликлональной стимуляцией иммунной системы [6].

Индекс авидности IgG помогает определить время заражения и прогноз. Низкая авидность (менее 35%) является предиктором для формирования ВЦМВИ [2, 5–7] так же, как и изменение авидности более чем на 10 % в течение 4 недель [5, 8]. Высокая авидность (более 30 [6]–45% [5]) свидетельствует о наличии инфекции более 3 [6]–5 [5] месяцев назад. Нужно учитывать, что IgG низкой и умеренной авидности обнаруживаются в течение 16–18 недель после первичной ЦМВ-инфекции [4].

Исследования в совокупности IgM и IgG с индексом авидности методом ИФА рекомендовано для беременных с неизвестным иммунным статусом к ЦМВ [2, 4, 5]. Повышение IgM в сочетании с низким индексом авидности IgG свидетельствует о первичной инфекции [4, 9]. По данным Tanimura K. et al., у детей с ВЦМВИ диагностика цитомегалии основывается на выявлении IgG с индексом авидности менее 35%, наличии IgM и сероконверсия IgG при первичной инфекции; у беременных со вторичной инфекцией у всех были обнаружены IgG с индексом авидности более 45% и IgM менее 0,8 [9].

В настоящее время нет тестов для диагностики рецидивирующей инфекции во время беременности [4].

Другим диагностическим критерием постановки диагноза у беременных является ПЦР секрета цервикального канала. Специфичность данного метода в исследовании Tanimura K. et al. составила 40,2%, чувствительность — 94,2%. Авторы выдвинули 3 гипотезы о связи обнаружения ДНК ЦМВ в цервикальном канале и ВЦМВИ: 1) репликация вируса в генитальном тракте и дальнейшее восходящее инфицирование; 2) персистенция ЦМВ в генитальном тракте после первичной инфекции или во время реактивации, реинфекции; 3) ДНК вируса может проникать из амниотической жидкости в секрет цервикального канала. По мнению авторов, данный метод диагностики предпочтительнее ввиду его меньшей инвазивности по сравнению с амниоцентезом [9], однако для диагностики ЦМВИ могут применяться оба этих метода.

Проведение амниоцентеза рекомендовано женщинам с подозрением на первичную инфекцию, при выявлении специфических для ЦМВ изменений на УЗИ [2]. ПЦР амниотических вод должно проводиться на 20–21 неделе, после 6–9 недель от начала материнской инфекции [2, 4, 5]. Время проведения амниоцентеза определяется появлением вируса в амниотической жидкости, которое возможно при его выделении с мочой плода. Специфичность данного метода составила 67–100%, чувствительность 75–100% в исследовании Tanimura K. et al. [9].

Кордоцентез может быть выполнен, чтобы установить наличие вируса, вирусной ДНК и анти-ЦМВ IgM в крови плода. Тем не менее, отбор проб амниотической жидкости, как правило, достаточно, поэтому выгода получения дополнительной информации от кордоцентеза должны быть взвешены с рисками возможных осложнений [10].

Гистологическое исследование плаценты позволяет обнаруживать специфические для ВЦМВИ изменения в виде очаговых ишемических инфарктов, кровоизлияний в межворсинчатом пространстве, фибриноидного некроза базальной пластинки и в стромах крупных ворсин, гиперплазии плаценты, продуктивно-пролиферативного виллузита и очагового базального децидуита, тромбоза сосудов и наличия в тканях плаценты цитомегалических клеток типа «совиный глаз» [11], однако применение этого метода в повседневной практике ограничено.

Ранее именно первичная инфекция являлась предиктором ВЦМВИ, но в исследовании Tanimura K. et al. доля детей с ВЦМВИ от матерей, перенесших вторичную инфекцию во время беременности, была выше (70%), чем от перенесших первичную инфекцию (30%) [9].

Таким образом, согласно консенсусам, диагноз первичной ЦМВИ у беременных выставляется на основании результатов ИФА в виде выявления в крови IgG с индексом авидности менее 35%, наличия IgM и сероконверсии IgG, а также обнаружения ДНК методом ПЦР в секрете цервикального канала и амниотических водах.

Диагностика ЦМВ у новорожденного направлена на обнаружение вируса или антител к нему.

Показаниями к обследованию являются: ЦМВ у матери в анамнезе и/или во время беременности; специфические для ВЦМВИ изменения на скрининговом УЗИ; отрицательный тест ОАЭ; дети от ВИЧ-позитивной матери; ЗВУР [2–4].

Методом ПЦР выявляют ДНК ЦМВ в биологических жидкостях (слюна, моча, кровь, [2, 7, 12, 13] и спинномозговая жидкость [14]) в течение первых 2–3 недель жизни [2–3, 7, 15–17]. Наибольшая концентрация вируса наблюдается в слюне и моче, поэтому обнаружение вируса методом ПЦР в данных жидкостях является предпочтительным, ввиду его неинвазивности и высокой чувствительности [2, 3, 7, 18–20]. При заборе слюны следует исключить попадание молока в образец, так как данный вирус может выделяться в грудное молоко. Забор следует производить через 90 минут после кормления, а в случае положительного результата — провести анализ мочи [18].

В ряде зарубежных исследований для ретроспективной диагностики используется метод ПЦР на высушенных пятнах периферической крови [21, 22]. Эта методика имеет высокую специфичность (99,9%), но низкую чувствительность (34%), в связи с меньшей вирусной нагрузкой в крови, поэтому данный метод имеет ограниченное применение [23]. Результаты исследования Koontz D. et al. 2015 года, которое включало тестирование небольшого количества пятен высушенной крови, показали, что выход ДНК из высохших пятен крови был улучшен при использовании различных методов экстракции, однако чувствительность при этом не оценивалась [24]. В России данная методика может применяться на образцах, взятых для проведения неонатального скрининга. Они могут быть использованы для ретроспективной диагностики или для дифференциальной диагностики врожденной и постнатальной ЦМВИ, также перспективно их использование для ранней диагностики ВЦМВИ.

Специфические IgM в первые дни жизни свидетельствуют о первичной инфекции, но они не всегда выявляются при врожденной ЦМВИ, и встречаются ложноположительные результаты [25]. Специфические IgG у новорожденного нередко присутствуют в высоком титре, однако концентрация трансплацентарно переданных антител уменьшается уже в течение 3 недель. Персистенция или повышение титра специфических IgG может указывать на наличие инфекции (при условии отсутствия трансфузии препаратов иммуноглобулинов) [3].

По данным Ganit S. et al., серологическая диагностика новорожденного неэффективна: специфические IgG могут присутствовать ввиду трансплацентарной передачи, а определение специфических IgM недостаточно чувствительный и специфический метод диагностики для ЦМВИ [13].

Польза ПЦР крови или спинномозговой жидкости не определена, так как нет четкой связи между вирусной нагрузкой и прогнозом [4].

Лечение

Аntenальная терапия заключается в профилактике передачи ЦМВ от матери к плоду. Иммуно-терапия включает в себя применение гипериммунного иммуноглобулина («НеоЦитотект») на любом сроке гестации при выявлении острой первичной ЦМВИ: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный — 1 мл (100 МЕ)/кг массы беременной внутривенно 1 раз в сутки с интервалом между введениями 48 часов, на курс — 3 введения [26–28]. Есть исследования, показавшие хорошие результаты использования гипериммунного иммуноглобулина для лечения беременных с первичной ЦМВИ и отсутствие побочных эффектов его применения [3, 4, 29]. А исследование Revello M.G. et al. показало неэффективность данной терапии в виде отсутствия существенных различий в применении препарата гипериммунного иммуноглобулина и плацебо между количеством зараженных плодов или новорожденных, в т.ч. УЗ-признаки цитомегалии, вирусной нагрузкой в амниотической жидкости инфицированных плодов и в отношении уровней вирусной ДНК в моче или крови или вирус-специфического IgM у инфицированных новорожденных. Также не выявлено существенной разницы между 2 группами относительно ЦМВ-специфического IgG и IgM, авидности IgG и клинически значимой ВЦМВИ. Кроме того, у 13% женщин, получавших иммунотерапию, зарегистрированы акушерские осложнения (преждевременные роды, преэклампсия и ограничение роста плода), в сравнении с 2% в группе плацебо [28]. Таким образом, до настоящего времени нет единого мнения по эффективности иммунотерапии беременных с ЦМВИ.

Ацикловир и его пероральный предшественник валацикловир (ValACV) имеют некоторый эффект против ЦМВ у пациентов с ослабленным иммунитетом [29], например, у беременных после трансплантации или у пациентов с ВИЧ/СПИДом [30]. Эти лекарства можно безопасно использовать во время беременности, потому что они имеют низкий уровень побочных эффектов, но это связано и со сниженной эффективностью против ЦМВ [31]. Согласно Проекту клинических рекомендаций «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» 2019 г., у беременных после 20 недели гестации по решению консилиума возможно назначение валацикловира по 500 мг 2 раза в сутки перорально в течение 10 суток [26]. По рекомендациям неофициальной Интернациональной группой по ВЦМВИ (ICCRG) рутинно его использовать не рекомендуется [31]. Планируется рандомизированное двойное слепое клиническое исследование II фазы для оценки эффективности ValACV для предотвращения передачи инфекции от матери ребенку после первичного инфицирования беременной [30].

Эффективность и безопасность применения ганцикловира и валганцикловира (нуклеозид — аналог и предшественник ганцикловира) у беременных не доказана [13, 26], в настоящее время проводятся клинические испытания. В руководстве Blázquez-Gamero D. et al. указано, что тератогенность и токсичность данных противовирусных препаратов превышает лечебный эффект у беременных [27].

Цидофовир и фоскарнет также обладают тератогенными и токсическими эффектами, что исключает возможность их использования во время беременности [29, 30].

При диагностике ВЦМВИ внутриутробно может быть предложен медицинский аборт [27], что применимо на территории РФ на сроке гестации до 22 недель. Беременные женщины должны пройти скрининг на ЦМВ-антитела, по крайней мере, дважды (т.е. на 8—10 и 14—16 неделях беременности), чтобы выявить сероконверсию у ранее серонегативных женщин или реактивацию/реинфекцию у серопозитивных женщин [31].

Постнатальная терапия. Лечение новорожденных с манифестной формой врожденной ЦМВИ сводится к устранению симптомов острой формы заболевания и удержанию вируса в пассивном состоянии [32]. К сожалению, ни один из современных методов лечения не позволяет полностью избавиться от цитомегаловируса, который при попадании в организм человека остается в нем навсегда [33].

В отечественных и зарубежных руководствах и исследованиях [26—27] терапии манифестных форм ВЦМВИ рекомендуется использовать противовирусные препараты ганцикловир, валганцикловир, применяемые в РФ по показаниям «off-label». Препараты имеют серьезные побочные действия и, кроме того, в эксперименте выявлен их канцерогенный эффект и токсическое воздействие на гонады животных [26].

Показаниями для назначения специфической противовирусной терапии являются: сепсис-подобное течение [26, 33]; поражение внутренних органов; тяжелый гепатит [26, 34]; тяжелое подавление костного мозга (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) [26, 34, 35]; колит [35]; пневмонит [26, 34, 35]; миокардит [26]; поражение ЦНС (микроцефалия, изменения на МРТ головного мозга или НСГ, изменения в ликворограмме (энцефалит) или положительный ПЦР СМЖ на CMV, хориоретинит или нейросенсорная тугоухость) [4, 26, 34, 36].

Необходимость назначения противовирусных препаратов при среднетяжелых формах ВЦМВИ решается консилиумом [30, 35, 36].

Противопоказания: гестация менее 32 недель (токсичность противовирусной терапии превышает её эффект) [37].

Лечение не требуется при наличии не более двух нижеперечисленных признаков: петехии [7, 26], легкая гепатомегалия [7], легкая спленомегалия [7], желтуха [13], биохимические/гематологические наруше-

ния (легкая тромбоцитопения, анемия, лейкопения, пограничные значения ферментов печени или непрямая гипербилирубинемия) [7, 26], синдром задержки развития плода без микроцефалии [7], отсутствие клинических и лабораторных проявлений ($\pm$ ЦМВ-вириемия) [4, 7, 36], изолированная нейросенсорная тугоухость (≥ 21 децибел) [4].

Лечение бессимптомных врожденных или перинатальных форм ЦМВИ у новорожденного в настоящее время не рекомендуется [26, 27].

Ганцикловир ингибирует ДНК-полимеразу ЦМВ и тем самым его репликацию. Назначается в дозировке 6 мг/кг $\times$ 2 раза в сутки внутривенно капельно курсом от 14—21 дней [26, 35], до 6 нед. и даже до 6 мес. [7], затем по возможности переходят на прием валганцикловира внутрь 16 мг/кг $\times$ 2 раза в сутки [26, 36].

Препарат может вызывать миелотоксический эффект с развитием тяжелой нейтропении, тромбоцитопении, в связи с чем рекомендуется проводить контроль клинического анализа крови как минимум 1 раз в неделю [26]. Также необходим контроль функции печени, почек и электролитов [26, 38] — еженедельно в течение первых 4 недель, а затем, по крайней мере, ежемесячно до завершения курса лечения [32].

При нейтропении менее 500 клеток в 1 мкл препарат временно отменяется на несколько дней либо можно снизить дозировку в 2 раза, и, если количество нейтрофилов не нормализуется, препарат следует отменить [26, 38] или перейти на менее миелотоксический препарат — валганцикловир. Также в случае тяжелой нейтропении назначается гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Ганцикловир может вызывать развитие тромбоцитопении, при уровне тромбоцитов менее $25,0 \times 10^9/\text{л}$ препарат временно отменяется [26, 38].

Валганцикловир назначается из расчета 16 мг/кг $\times$ 2 раза в сутки пер ос курсом от 6 недель до 6 месяцев [7, 26, 27, 34]. Он является менее токсичным в сравнении с ганцикловиром, нейтропения развивается у 34% больных, леченных ганцикловиром и у 20%, получавших валганцикловир [39]. Поэтому необходимо контролировать ОАК: еженедельно первые 6 недель лечения, далее на 8 неделе и ежемесячно в течение курса терапии; и уровень трансаминаз ежемесячно [26, 30]. При невозможности назначить внутрь валганцикловир, ребенку в/в назначается ганцикловир [26]. В России детские формы валганцикловира (суспензия) не зарегистрированы, на отечественном фармацевтическом рынке есть только таблетированные препараты [26], что усложняет проведение терапии.

Оральный валганцикловир в настоящее время является препаратом выбора [27, 31], хотя достоверно пока неизвестно, достигает ли он органов-мишеней, таких как внутреннее ухо и ЦНС [31].

Противовирусная терапия не способствует полной элиминации ЦМВ, не является высоко эффективной, поскольку может реализоваться только в фазе репликации вируса [38]. Лечение противовирусными препаратами

ведет к снижению вирусной нагрузки, но к концу шестинедельного курса терапии вирус может продолжать детектироваться у более чем 50% пациентов [26, 30]. Следует учитывать, что после отмены противовирусного препарата вирусная экскреция и виремия могут вернуться к исходному уровню [26]. Выявление нарастания количества копий цитомегаловируса на фоне лечения противовирусным препаратом, скорее всего, будет свидетельствовать о резистентности вируса к данному препарату [26, 38]. Значимым считается увеличение виремии на $> 1,0 \log_{10}$, что говорит о необходимости пересмотра проводимой терапии [31].

Начало антивирусной терапии в возрасте старше 30 дней жизни считается не эффективным [40], хотя ряд авторов свидетельствует обратное [41, 42]. В исследованиях Amir J. et. al. [41] и del Rosal T. et. al. [42] лечение, начатое после периода новорожденности (средний возраст начала терапии 3 мес. [42] и 8 мес. [41]), показало хорошие результаты в виде улучшения слуха или отсутствия прогрессирования тугоухости. У 83% [41] и 85% [42] пациентов были дефекты слуха в начале исследования, по сравнению с 50% в 12 месяцев [42] и 15% во время последнего визита в возрасте 34 мес. в среднем [41], у 39% [42] и 69% [41] отмечалось улучшение слуха, отрицательная динамика не была зарегистрирована, у остальных без динамики. Ни один из пациентов не потребовал кохлеарной имплантации. В исследовании del Rosal T. et. al. все дети получали перорально VGC в среднем в течение 6 месяцев (3,5—12 месяцев), а 4 также внутривенно ганцикловир в течение 4 недель (диапазон 3—6 недель) [42]. В исследовании Amir J. et. al. детей лечили по одному из двух протоколов: 1) ганцикловир внутривенно 5 мг/кг/сут в течение 6 недель, далее пероральный валганцикловир 17 мг/кг/доза в 2 суточных дозах 6 недель, затем 1 суточная доза до 1 года; 2) пероральный валганцикловир 17 мг/кг/доза 2 раза в день в течение 12 недель, затем 1 суточная доза в течение 9 месяцев. Таким образом, лечение детей с поздней потерей слуха вследствие ВЦМВИ ганцикловиром / валганцикловиром вне периода новорожденности является эффективным для улучшения порога слышимости и предотвращения дальнейшего прогрессирования тугоухости. Однако, проведенные исследования ограничены небольшим количеством пациентов, маленьким периодом наблюдения и отсутствием контрольной группы сравнения. Противовирусная терапия у детей старше 1 месяца является перспективной, но требует проведения большего количества исследований.

При симптоматической ВЦМВИ эффективно применяют валганцикловир в течение 6 месяцев с целью предупреждения отсроченной СНТ [27, 29, 31] и нарушений нервно-психического развития [32,33]. Согласно опубликованным данным, улучшение слуха в возрасте 24 мес. было достоверно выше при применении валганцикловира в течение 6 месяцев по сравнению с курсом в 6 недель [26, 30]. В исследовании Kimberlin D.W. et. al. лечение VGCV было эффективно при

умеренном и тяжелом нарушении слуха у детей с ВЦМВИ, но не эффективно у младенцев с наиболее тяжелой формой [43, 44]. Исследование Mocarski E.S. et. al. показало, что парентеральное использование ганцикловира (12 мг/кг/сут — в 2 приема, курс — 6 недель) у детей с манифестной врожденной ЦМВИ позволяет существенно снизить частоту развития нейросенсорной тугоухости, аналогичные результаты получены при применении валганцикловира 32 мг/кг/сут — в 2 приема, курс — 6 месяцев [43, 44]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности валганцикловира, сопоставимой с парентеральным введением ганцикловира, при лучшей его переносимости [45]. Аудиологическое тестирование детей с ВЦМВИ должно проводиться с интервалом в 6 месяцев в течение первых 3 лет жизни и ежегодно до подросткового возраста [30].

Согласно John S. Bradley et. al., при поражении глаз назначается ганцикловир 10 мг/кг/сут в/в в течение 2 недель, при необходимости с последующим переходом на поддерживающую дозировку 5 мг/кг/сутки общей продолжительностью до 6 недель [36]. В литературе имеются сообщения о комбинированном применении антивирусных препаратов при хориоретините: ганцикловир внутривенно в сочетании с ганцикловиром или фоскарнетом натрия интравитреально [30]. Есть также мнение о том, что в случаях изолированного хориоретинита, обусловленного ВЦМВИ, антивирусное лечение должно рассматриваться при распространении патологического процесса к заднему полюсу [7].

При ЦМВ-энцефалите у детей с тяжелой иммуносупрессией рекомендовано назначение фоскарнет 180 мг/кг/сут в течение 3 недель [36].

Специфические иммуноглобулины. Имеется небольшое число публикаций, где авторы представляют клинические случаи с описанием сочетанного применения противовирусного препарата и антицитомегаловирусного иммуноглобулина у детей с врожденной ЦМВИ [26]. В экспериментах показан положительный эффект антицитомегаловирусного иммуноглобулина при поражении головного мозга у новорожденных животных [26]. Согласно Проекту клинических рекомендаций «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» 2019 г. при среднетяжелой и легкой форме возможно назначение антицитомегаловирусного иммуноглобулина Неотекта® (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) — всего 3—6 введений [26]. Специфические ЦМВ антитела связываются с вирусными антигенами, способствуют их элиминации цитотоксическими Т-лимфоцитами. Также широко применяется специфический анти-ЦМВ иммуноглобулин «Цитотект». По мнению Mocarski E.S. et. al., средние дозировки препарата составляют 1,0 мл/кг массы тела (100 МЕ/кг) ежедневно или через день (в зависимости от тяжести патологического процесса), курс лечения — 3—6 инфузий [45].

В исследовании Барановой И.П. и Карнеевой Ж.Н. показана положительная динамика неврологических признаков заболевания и изменений на нейросоног-

рамме у пациентов с ВЦМВИ на фоне лечения препаратом НеоЦитотект, которая наступает не ранее 3–6 месяцев после начала лечения. При этом ангиопатии и кальцинаты в головном мозге сохранялись в течение всего периода наблюдения [46]. Согласно John S. Bradley et. al., специфические иммуноглобулины не рекомендуется для лечения ВЦМВИ [36].

Интерфероны и индукторы интерферона. При изучении влияния на иммунитет у недоношенных детей, инфицированных ЦМВ, сравнивали интерферон-альфа и препарат, представляющий комбинацию иммуноглобулинов и интерферона-альфа. Применение последнего привело к росту количества CD4⁺-клеток на 14,7–29,3%, а CD25⁺ — на 11,4–16,1%. Использование только интерферона-альфа не оказало статистически значимых изменений в иммунной системе пациентов [45].

Баранова И.П. и Карнеева Ж.Н. сравнивали эффективность различных вариантов противовирусной терапии. Оценка эффективности проводилась на основании катamnестических данных о неврологической симптоматики у детей, перенесших ВЦМВИ. У больных, получавших Виферон, признаки гидроцефального синдрома и вентрикуломегалия нивелировались через 9 мес. от начала терапии, внутричерепная гипертензия выявлялась реже, чем при других видах иммунотерапии [46].

Применение интерферонов, их индукторов, других неспецифических иммуномодуляторов (иммуномодуляторов) не рекомендуется в связи с отсутствием опубликованных результатов многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований их эффективности.

Объем патогенетической и симптоматической терапии определяются ведущими синдромами и симптомами.

Профилактика

Вакцинация. На сегодняшний день нет вакцин от цитомегаловирусной инфекции, но проводятся клинические исследования.

К настоящему времени клинические испытания I, II и III фазы проводились по-разному: на людях и экспериментальных моделях инокуляций разных животных, и были выполнены с различными составами вакцин. Несмотря на переменные условия исследований, клинические и экспериментальные результаты, достигнутые к настоящему времени, предполагаются, что идеальная вакцина против ЦМВ должна быть способна вызывать устойчивые гуморальные (как нейтрализующие, так и связывающие) и CMV-специфические CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточные ответы. Эта вакцина должна гипотетически содержать: 1) gB, индуцирующий как гуморальный, так и Т-клеточный ответ; 2) пентамерный комплекс (ПК), индуцирующий наиболее мощный ответ нейтрализующего антитела; 3) pp65, индуцирующий наиболее мощный CMV-специфический Т-клеточный ответ [47].

Результаты I фазы исследования «условно-дефектной» вакцины V160, показали, что она, как правило, хорошо переносится и индуцирует как ЦМВ-специфиче-

ские нейтрализующие антитела, так и Т-клеточный ответ, схожий с реакцией, вызванной естественной инфекцией. V160 — генно-инженерная вакцина, созданная из живого аттенуированного штамма AD169 со специфическими модификациями для улучшения его иммуногенности и безопасности. V160 индуцирует нейтрализующие антитела, нацеленные на инфекцию в эпителиальных клетках, которые, как считается, предотвращают распространение вируса *in vivo* и в цитотрофобластах плаценты человека — критический шаг в передаче ЦМВ к плоду [25, 30]. Эти обнадеживающие данные, а также относительная безопасность вакцины создали основу для дальнейшей оценки эффективности V160 для предотвращения заболевания первичной ЦМВИ у ЦМВ-серонегативных женщин детородного возраста [48].

По мнению Gerna G. et. al., вакцина от ЦМВ должна предотвращать первичное инфицирование беременных и иммунокомпрометированных лиц, а в дальнейшем и защищать от реактивации или заражения другими штаммами [47].

Гигиена. Недавние исследования в США по Хьюзу et al. и Fowler et al. показали, что обучение беременных женщин гигиеническим мерам профилактики ВЦМВИ помогает снизить риск инфицирования беременных женщин цитомегаловирусом [37]. Эти результаты показывают, что скрининг и изменение поведения во время беременности, такие как отказ от еды или питья с маленькими детьми, не целовать маленьких детей в губы, частое мытье рук [37] с мылом и водой после контакта с подгузниками, игрушками, стульчиками для кормления и другими поверхностями, содержащими выделения из носа или мочи [49] могут предотвратить материнскую ЦМВ-инфекцию, оберегая их плоды от потенциально разрушительного вируса. Работницы по уходу за детьми в детских садах с помощью соблюдения гигиены рук должны минимизировать профессиональные болезни, такие как первичная ЦМВИ (Американская академия Комитет по педиатрии по инфекционным заболеваниям, 2015) [49].

Обсуждение

Литературный обзор современных публикаций (2007–2019 годов), преимущественно зарубежных (часть II), включающий в себя описание диагностики, лечения и профилактики врожденной цитомегалии, свидетельствует о большом научном потенциале и практическом опыте авторов по проблемам диагностики и лечения ЦМВИ у беременных и ВЦМВИ у новорожденных и в то же время позволяет думать о широком спектре нерешенных проблем как в унификации диагноза ВЦМВИ, так и в совершенствовании современных подходов к терапии и профилактике. В настоящее время изучаются чувствительность и специфичность различных методов диагностики для увеличения достоверности и обеспечения малой инвазивности при диагностике ЦМВ. На данный момент действительно эффективной и к тому же безопасной противовирусной терапии не существует, ведутся многочисленные исследования потенциально перспективных ле-

карственных препаратов. Но главной всемирной задачей в отношении ВЦМВИ является создание анти-ЦМВ вакцин. Ранее созданные вакцины проходят клинические испытания, однако предварительные данные говорят об их относительно низкой эффективности.

Литература/References:

- Каржас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Бошняк Р.Е., Кистенева Л.Б., Мазанкова Л.Н., Выжлова Е.Н., Васильев А.Н. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. М.: Спецкнига. 2012:128.
- Karzhas N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N., Kalugina M.YU., Bosh'yan R.E., Kisteneva L.B., Mazankova L.N., Vyzhlova E.N., Vasil'ev A.N. *Modern aspects of herpes virus infection*. M.: Speckniga. 2012:128. (In Russ.)
- Guerra B., Simonazzi G., Puccetti C., Lanari M., Farina A., Lazarotto T., et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:380. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.052.
- Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B., Kimberlin D.W., Lazarotto T., Alain S., Daly K., Doutré S., Gibson L., Giles M.L., Greenlee J., Hamilton S.T., Harrison G.J., Hui L., Jones C.A., Palasanthiran P., Schleiss M.R., Shand A.W., van Zuylen W.J. 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)
- Joseph B. Cantey. *Neonatal Infections. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Springer. 2018:255. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-90038-4>
- Tanimura K., Yamada H. Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection. *J Obstet Gynecol*. 2019; 45(3):514–521. doi: 10.1111/jog.13889.
- Khalil A., Heath P., Jones C., Soe A., Ville Y.G. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG*. 2018; 125(1):e1-e1. doi: 10.1111/1471-0528.14836
- Walston F., Devitt K.Mc., Walter S., Luck S. Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Congenital Cytomegalovirus. 2017.
- Prince H.E., Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol*. 2014. 21:1377–1384. doi: 10.1128/CLV.00487-14
- Tanimura K., Tairaku S., Morioka I. et al. Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2017; 65:1652–1658. doi: 10.1093/cid/cix621.
- Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Подкопаев В.Н., Домонова Э.А., Деметьев А.А., Чабайдзе Ж.Л. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2(10): 45–50.
- Zaplatnikov A.L., Shakhgildyan V.I., Podzolkova N.M., Efimov M.S., Shipulina O.Yu., Karaseva L.N., Podkopaev V.N., Domonova E.A., Dementiev A. A., Chabaidze J.L. Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (view of an obstetrician-gynecologist, infectious disease specialist and neonatologist). *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. Meditsinskoye Obzreniye*. 2018; 2 (10):45–50. (In Russ.)
- 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.)
- Lim Y., Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat? *Journal of Infection*. 2017; 74:S89–S94. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30197-42017
- Gantt S., Bitnun A., Renaud C., Kakkar F., Vaudry W. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health*. 2017; 22(2):72–74. doi: 10.1093/pch/pxx002.
- Folkins A.K., Chisholm K.M., Guo F.P., et al. Diagnosis of congenital CMV using PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded placental tissue. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(9):1413–20. doi: 10.1097/PAS.0b013e318290f171
- Swanson E.C., Schleiss M.R. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(2): 335–349. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.008.
- Townsend C.L., Forsgren M., Ahlfors K., Ivarsson S.A., Tookey P.A., Peckham C.S. Long-term Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 56(9):1232–1239. DOI: 10.1093/cid/cir018.
- Alarcon A., Martinez-Biarge M., Cabanas F., Hernanz A., Quero J., Garcia-Alix A. Clinical, Biochemical, and Neuroimaging Findings Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr*. 2013; 163: 828–834. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.014. 19.
- Duval M., Park A.H. Congenital cytomegalovirus: what the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; (22):495–500. doi: 10.1097/MOO.000000000000104.
- Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С., Адиева А.А., Евстигнеева Ж.В., Щербо С.Н. и др. Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии вифероном на течение внутриутробных инфекций. *Педиатрия*. 2009; 87(2):55–62.
- Pavlova M.V., Fedorova N.E., Gadzhieva Z.S., Adieva A.A., Evstigneeva Zh.V., Shherbo S.N. et al. Algorithm of laboratory diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in preterm infants and the effect of therapy with viferon intrauterine infections. *Pediatrrija*. 2009; 87(2):55–62. (In Russ)
- Ross S.A., Ahmed A., Palmer A.L., Michaels M.G., Sánchez P.J., Bernstein D.I. et al. Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection by Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of Saliva or Urine Specimens. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014; 210: 1415–1418. DOI: 10.1093/infdis/jiu263.
- Boppana S.B., Ross S.A., Shimamura M., Palmer A.L., Ahmed A., Michaels M.G. et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011; 364:2111–2118. DOI: 10.1056/NEJMoa1006561.
- Lacker A., Acham A., Alborno T., Moser M., Engele H., Raggam R.B. et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol*. 2008; 30:1–6. DOI: 10.1017/S0022215108003162.
- Boppana S.B., Ross S.A., Fowler K.B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: S4: S178–181. DOI: 10.1093/cid/cit629.
- Koontz D., Baecher K., Amin M., Nikolova S., Gallagher M., Dollard S. Evaluation of DNA extraction methods for the detection of Cytomegalovirus in dried blood spots. *J Clin Virol*. 2015; 66:95–99. doi: 10.1016/j.jcv.2015.03.015
- Marsico C., Kimberlin D.W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017; 43:38. doi: 10.1186/s13052017-0358-8.
- Балашова Е.Н., Баранов И. И., Вайнштейн Н. П., Васильев В.В., Володин Н. Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В., Зубков В.В., Иванова А.А., Игнатко И.В., Ионов О.В., Карпова А.Л., Кузьмин В.Н., Курцер М.А., Лобзин Ю.В., Малиютина Л.В., Никонов А.П., Овсянников Д.Ю., Панкратьева Д.Л., Савенкова М.С., Серов В.Н., Сенькевич О.А., Шабалов Н.П., Шахгильдян В.И. Проект клинических рекомендаций «Врожденная цитомегаловирусная инфекция». 2019 г.
- Balashova E.N., Baranov I.I., Weinstein N.P., Vasiliev V.V., Volodin N.N.,

- Degtyarev D.N., Degtyareva M.V., Zubkov V.V., Ivanova A.A., Ignatko I.B., Ionov O.V., Karpova A.L., Kuzmin V.N., Kurtser M.A., Lobzin Yu.V., Malyutina L.B., Nikonov A.P., Ovsyannikov D.Yu., Pankratova L.L., Savenkova M.S., Serov V.N., Senkevich O.A., Shabalov N.P., Shakhgildyan V.I. Draft Clinical Guidelines Congenital Cytomegalovirus Infection. 2019. (in Russ.)
27. Blázquez-Gamero D., Galindo Izquierdo A., Del Rosal T., Baquero-Artigao F., Izquierdo Méndez N., Soriano-Ramos M., Rojo Conejo P., González-Tomé M.I., García-Burguillo A., Pérez Pérez N., Sánchez V., Ramos-Amador J.T., De la Calle M. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Feb; 32(4):617–625. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890
28. Revello M.G., Lazzarotto T., Guerra B., et al., CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014; 370:1316–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.
29. Khalila A., Jones C. and Villeg Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis.* 2017; 30: 000–000. DOI:10.1097/QCO.0000000000000368
30. Coleman J.L., Steele R. Preventing Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2017; (12):1085–1094. doi: 10.1177/000922817724400
31. Luck S.E., Wieringa J.W., Blázquez-Gamero D., Henneke P., Schuster K., Butler K., Capretti M.G., Cillerelo M.J., Curtis N., Garofoli F., Heath P., Iosifidis E., Klein N., Lombardi G., Lyall H., Nieminen T., Pajkrt D., Papaevangelou V., Posfay-Barbe K., Puhakka L., Roilides E., Rojo P., Saavedra-Lozano J., Shah T., Sharland M., Saxen H., Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Dec; 36(12):1205–1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
32. Capretti M.G., 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>
33. 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. *Byulleten'*. 2017; 66:98–107. (in Russ.) doi:10.12737/article_5a24deeb62a6d3.05279802
34. Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L.E., Botet F., Anceschi M.M., Greenough A., Gibbs R.S., Carbonell-Estrany X.; SA Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice. South Australian Perinatal Practice Guideline Cytomegalovirus, 2013. WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009; 37(5):433–45. doi: 10.1515/JPM.2009.127.
35. Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L.E., Botet F., Anceschi M.M., Greenough A., Gibbs R.S., Carbonell-Estrany X.; WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009; 37(5):433–45. doi: 10.1515/JPM.2009.127.
36. John S. Bradley et al. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 25th Edition, 2019.
37. Karen B. Fowler, DrPHab, and Suresh B. Boppana, MDac. Congenital cytomegalovirus infection. *Seminars in Perinatology.* April 2018, 42(3):149–154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.002>
38. 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>
39. David W. Kimberlin, MD, FAAP, Michael T. Brady, MD, FAAP, Mary Ann Jackson, MD, FAAP and Sarah S. Long, MD. Red Book, 30th Edition (2015). Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition. 2015.
40. Yinon Y., Farine D., Yudin M.H. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65(11):736–43. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31821102b4>
41. Amir J., Attias J., Pardo J. Treatment of late-onset hearing loss in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2014; 53(5):444–8. doi: 10.1177/000922813510204
42. del Rosal T., Baquero-Artigao F., Blázquez D., et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol.* 2012; 55(1):72–4. doi: 10.1016/j.jcv.2012.06.001.
43. Ohyama S., Morioka I., Fukushima S., Yamana K., Nishida K., Iwatani S., Fujioka K., Matsumoto H., Imanishi T., Nakamachi Y., Deguchi M., Tanimura K., Iijima K., Yamada H. Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(6). doi: 10.3390/ijms20061388.
44. Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez P.J., et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015; 372:933–943. Doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
45. 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.
46. 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.)
47. Gerna G., Lilleri D. Human cytomegalovirus (HCMV) infection/reinfection: development of a protective HCMV vaccine. *New Microbiol.* 2019; 42(1):1–20.
48. Adler SP, Lewis N., Conlon A., Christiansen MP, Al-Ibrahim M., Rupp R., Fu TM., Bautista O., Tang H., Wang D., Fisher A., Culp T., Das R., Beck K., Tamms G., Musey L; V160-001 Study Group. Phase 1 Clinical Trial of a Conditionally Replication-Defective Human Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in CMV-Seronegative Subjects. *J Infect Dis.* 2019; 220(3):411–419. doi:10.1093/infdis/jiz141
49. Davis N.L., King C.C., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017 Mar 15; 109(5):336–346. doi:10.1002/bdra.23601

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>

Турина 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 13.11.2019

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

Клинический случай микст-инфекции вирусного гепатита Е и инфекционного мононуклеоза

^{1,2} А. Л. Бондаренко, ² К. Г. Коровицын, ¹ Ю. П. Слобожанинова

¹ ГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Киров, Россия

² КОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница», г. Киров, Россия

В статье рассматривается случай из клинической практики: микст-инфекция вирусного гепатита Е и инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, у мальчика 15 лет. Пациент длительно наблюдался у педиатра с диагнозом лакунарной ангины, госпитализирован на 10 день болезни в инфекционную больницу с предварительным диагнозом инфекционного мононуклеоза. Объективно, кроме острого тонзиллита, обнаружена полилимфаденопатия, гепатоспленомегалия. В биохимическом анализе крови выявлен значительный синдром цитолиза, проведено обследование на маркеры вирусных гепатитов (обнаружены анти-HEV IgM). Выписан на 28 день болезни с остаточными явлениями.

Ключевые слова: микст-инфекция, вирусный гепатит Е, инфекционный мононуклеоз

Clinical case of mixed infection of Viral hepatitis E and Infectious mononucleosis

^{1,2} A. L. Bondarenko, ² K. G. Korobicyn, ¹ Yu. P. Slobozhaninova

¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russia

² Infectious Clinical Hospital, Kirov, Russia

The article considers a case from clinical practice: mixed infection of viral hepatitis E and infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in a boy of 15 years. The patient was long observed by a pediatrician with a diagnosis of lacunar tonsillitis, hospitalized on the 10th day of the disease in an infectious diseases hospital with a preliminary diagnosis of infectious mononucleosis. Objectively, in addition to acute tonsillitis, detected polylymphadenitis, hepatosplenomegaly. The biochemical analysis of blood revealed a pronounced cytotoxic syndrome, a study on the markers of viral hepatitis (revealed anti-HEV IgM). Discharged on the 28th day of the disease with residual effects.

Keywords: mixt infection, viral hepatitis E, infectious mononucleosis

Для цитирования: А. Л. Бондаренко, К. Г. Коровицын, Ю. П. Слобожанинова. Клинический случай микст-инфекции вирусного гепатита Е и инфекционного мононуклеоза. Детские инфекции. 2019; 18(4):64-66 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-64-66>

For citation: A. L. Bondarenko, K. G. Korobicyn, Yu. P. Slobozhaninova. Clinical case of mixed infection of viral hepatitis E and infectious mononucleosis. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):64-66 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-64-66>

Контактная информация: Бондаренко Алла Львовна (Alla Bondarenko), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Кировский государственный медицинский университет, г. Киров, Россия; MD, Professor, head of the Department of infectious diseases, Kirov State Medical University, Kirov, Russia; bondarenko@kirovvgma.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9151-604X>

Проблема инфекционного мононуклеоза (ИМ), обусловленного вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), в России является актуальной. Это связано с широкой циркуляцией возбудителя среди населения и тропностью его к иммунокомпетентным клеткам, полиорганными поражениями, большой вариабельностью клинического течения болезни. Антитела к ВЭБ выявляются у 85—95% населения мира. В структуре заболеваемости ИМ доля детей достигает 70—80% [1, 2].

По данным ВОЗ, самым распространенным гепатитом в мире является вирусный гепатит Е (ВГЕ). Ежегодно происходит приблизительно 20 миллионов случаев инфицирования ВГЕ, из них 3,3 млн. с клиническими проявлениями. Выделяют 8 генотипов вируса (четыре из которых основные): 1-й и 2-й генотипы циркулируют среди людей в странах с жарким климатом и обуславливают развитие острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ) у беременных, 3-й и 4-й — у людей и животных (свиней, кабанов, оленей) в регионах с умеренным климатом. Кроме того, 3-й генотип вируса может приводить к формированию хронического течения заболевания. Первоначально считали, что ВГЕ широко распространен в странах с субтропическим и тропическим климатом. В настоящее время выявляется рост заболеваемости ВГЕ у населения, проживающего в ра-

нее считавшихся неэндемичных территориях по этой инфекции (в том числе в Европейских странах) [3, 4]. В России ВГЕ стал регистрироваться с 2013 г. Заболеваемость данным гепатитом в нашей стране растет. Так, в 2013 г. ВГЕ выявлен у 92 человек, что составило 0,06 на 100 тыс. человек, в 2018 г. — у 158 (0,11 на 100 тыс.).

В последнее время отмечается увеличение случаев микст-инфекции. Сочетанная патология изменяет течение заболевания, его клинко-лабораторную картину, что затрудняет диагностический поиск и может приводить к неблагоприятным исходам. По литературным данным, описаны сочетанная инфекция иерсиниоза с вирусным гепатитом А и ВГЕ, завершившаяся остаточными явлениями, а также микст-гепатит А и Е, осложнившийся ОПЭ [5, 6].

В «Инфекционную клиническую больницу» г. Кирова за 2018 г. было госпитализировано 2 подростка 15 лет (мальчик и девочка) с микст-инфекцией ВГЕ и ИМ. В 2018 г. на стационарном лечении в инфекционной больнице находилось 18 пациентов с ВГЕ, из них с микст-инфекцией ИМ — 2 (11%). Из 40 больных с ИМ сочетанная инфекция зарегистрирована в 5%. У обоих пациентов наблюдалась сходная клиническая картина: лихорадка, гиперемия слизистых задней стенки глотки

и небных дужек, гипертрофия миндалин с белым налетом в лакунах, увеличение подчелюстных, подбородочных, заднешейных, подмышечных лимфоузлов, спленомегалия. Гепатомегалия установлена у одного больного. При лабораторном обследовании в обоих случаях выявлен значительный синдром цитолиза, что послужило основанием для обследования на вирусные гепатиты.

Приводим клинический случай микст-инфекции ВГЕ и ИМ у подростка 15 лет. Получено информированное согласие.

Клиническое наблюдение

Мальчик Г., 15 лет, поступил в инфекционную больницу 09.12.2018 г. с жалобами на боль в горле, повышенную температуру тела, дискомфорт в шее при повороте головы.

Из анамнеза болезни: считает себя больным с 30.11.2018 г., когда впервые появились жалобы на боль в горле, усиливающуюся при глотании, повышенную температуру тела до 38–39°C. Самостоятельно начал прием амоксициллина. Обратился за медицинской помощью к педиатру поликлиники 03.12.2018 г. (4-й день болезни), поставлен диагноз: лакунарная ангина. Рекомендовано продолжить лечение. Проводимая терапия была малоэффективна: боль в горле сохранялась, увеличились шейные лимфоузлы. Повторный прием педиатра 07.12.2018 г. (8-й день болезни): произведена коррекция лечения (отменен амоксициллин, назначен цефиксим). 09.12.2018 г. (10-й день болезни) эффекта от лечения не наблюдалось: боль в горле, лихорадка и увеличенные лимфоузлы сохранялись. Пациент вызвал скорую медицинскую помощь. Консультирован ЛОР-врачом с целью исключения паратонзиллярного абсцесса, направлен в инфекционную больницу с диагнозом: острый тонзиллит неуточненный?

Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными отрицает. От дифтерии привит по возрасту. Заболевание связывает с переохлаждением. Из анамнеза жизни: хронические заболевания отрицает. Беспокоят частые ангины.

Объективно при поступлении (10-й день болезни): состояние средней степени тяжести. Температура тела 37,7°C. Кожные покровы физиологической окраски. В ротоглотке: слизистые задней стенки глотки и небных дужек гиперемированы, миндалины увеличены до 2 степени, в лакунах белый налет, снимается шпателем. Отека паратонзиллярной клетчатки нет. Подчелюстные, подбородочные и заднешейные лимфоузлы увеличены до 3 см, плотные, умеренно болезненные при пальпации. При аускультации над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД — 18 в минуту. Тоны сердца — ясные, ритмичные, ЧСС — 86 ударов в минуту. АД — 100/70 мм.рт.ст. Печень и селезенка не пальпируются, перкуторно не

увеличены. Выставлен предварительный диагноз: инфекционный мононуклеоз.

Данные лабораторно-инструментального обследования (11-й день болезни). Общий анализ крови (ОАК): эритроциты — $4,46 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 128 г/л, тромбоциты — $217 \times 10^9/л$, лейкоциты — $16,26 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 4%, сегментоядерные нейтрофилы — 23%, моноциты — 3%, лимфоциты — 70%; атипичные мононуклеары — 14%, СОЭ — 12 мм/ч. Биохимический анализ крови: АЛТ — 306,6 ед/л, АСТ — 392,9 ед/л, билирубин общий — 9,5 мкмоль/л (билирубин прямой — 5,3 мкмоль/л), СРБ — 8,7 мг/л, АСЛ-0 — 84,1 МЕ/мл. Общий анализ мочи: цвет темно-желтый, плотность 1015, реакция 6,0, единичный плоский эпителий, лейкоциты 0–2 в поле зрения. Мазок из зева на флору: выявлен *Staphylococcus saprophyticus*. Мазок из носа/зева на дифтерию отрицательный. ИФА крови на ВЭБ: VCA-IgM (+), VCA-IgG (+), EA-IgG (+), NA-IgG (-). ИФА крови на цитомегаловирус: IgM (-), IgG (+), ИА 65,71%. ЭКГ: ритм синусовый, неправильный, с ЧСС 52–81 уд./мин. Нормальное положение ЭОС. Выраженная синусовая аритмия.

Так как в биохимическом анализе крови был выявлен значительный синдром цитолиза (до 11N), проведен ИФА на маркеры вирусных гепатитов. На 14 день болезни в ИФА: анти-HEV IgM обнаружены, HBsAg отрицательный, анти-HCV отрицательные, анти-HAV IgM отрицательные.

Эпидемиологический анамнез дополнен: контакт с больными гепатитом отрицает. Воду пьет кипяченую. Во второй половине августа 2018 г. ездил в г. Новороссийск. Не соблюдает правила личной гигиены.

В динамике заболевания на 14 день болезни пациент предъявляет жалобы на боль в горле, дискомфорт в шее при повороте головы. Объективно: температура тела 36,5°C. Слизистые задней стенки глотки и небных дужек умеренно гиперемированы, миндалины увеличены до 2 степени, слева в большей степени, в лакунах единичный белый налет, больше слева. Подчелюстные, подбородочные, заднешейные, подмышечные лимфоузлы увеличены до 1–1,5 см, плотные, безболезненные при пальпации. Печень пальпируется на 4 см ниже края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Селезенка пальпируется по краю реберной дуги. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, спленомегалия, умеренные диффузные изменения структуры паренхимы печени.

На 22 день болезни пациент жалоб не предъявляет. Слизистые задней стенки глотки и небных дужек не гиперемированы, миндалины в динамике уменьшились, увеличены до 1–2 степени, налетов нет. Подчелюстные, подбородочные, заднешейные и подмышечные лимфоузлы плотно-эластичной консистенции, увеличены до 1 см, безболезненные при пальпации. Печень пальпируется на 3 см ниже края правой реберной дуги. Селезенка пальпируется по краю реберной дуги. ОАК:

эритроциты — $4,19 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 123 г/л, тромбоциты — $275 \times 10^9/л$, лейкоциты — $5,62 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные нейтрофилы — 31%, эозинофилы — 3%, моноциты — 4%, лимфоциты — 61%, атипичные мононуклеары — 0%, СОЭ — 6 мм/ч. Биохимический анализ крови: АЛТ — 48,8 ед/л, АСТ — 78,4 ед/л, ЩФ — 136,1 ед/л, ГГТ — 85,9 ед/л. Повторный ИФА крови на гепатит Е: обнаружены анти-HEV IgM.

Клинический диагноз: микст-инфекция — инфекционный мононуклеоз, вызванный ВЭБ + острый гепатит Е, безжелтушная форма, среднетяжелая форма.

Проведено лечение: лечебно-охранительный режим, щадящая диета, инъекции цефтриаксона и хлоропирамина, инфузия физиологического раствора, глицирризиновая кислота + фосфолипиды в таблетированной форме и в виде раствора, ацикловир, лоратадин, парацетамол, панкреатин.

Выписан на 28 день болезни с остаточными явлениями: гепатоспленомегалия (печень + 2 см), незначительный синдром цитолиза (АЛТ — 28,8 ед/л, АСТ — 54,9 ед/л).

Рекомендовано дальнейшее лечение (гепатопротективная терапия) и диспансерное наблюдение инфекционистом (педиатром) поликлиники по месту жительства не менее 12 месяцев.

Заключение

Данный случай микст-инфекции ВГЕ и ИМ выявлен зимой (декабрь 2018 г.). Из эпидемиологического анамнеза установлено несоблюдение правил личной гигиены, что характерно для обеих инфекций. Пациент обратился за медицинской помощью на 4 день болезни, в течение 6 дней наблюдался у педиатра с диагнозом лакунарная ангина. Назначенная терапия была малоэффективна, госпитализирован на 10 день болезни в инфекционную больницу. Объективно у пациента кроме острого тонзиллита выявлена полилимфаденопатия, гепатоспленомегалия, в связи с чем выставлен предварительный диагноз инфекционного мононуклеоза. При лабораторном обследовании данный диагноз подтвержден: в ОАК — лейкоцитоз, лимфоциты — 70%, атипичные мононуклеары — 14%, в ИФА на ВЭБ обнаружены VCA-IgM. В биохимическом анализе крови был выявлен значительный синдром цитолиза, что послужило поводом для дополнительного обследования на маркеры вирусных гепатитов (обнаружены анти-HEV IgM). Выписан на 28 день болезни с остаточными явлениями.

У пациентов с явлениями острого тонзиллита на поликлиническом этапе необходимо проводить полный объективный осмотр с целью нахождения симптомов, указывающих на развитие инфекционного мононуклеоза, а именно лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. При выявлении значительного синдрома цитолиза больные должны быть обследованы на маркеры вирусных гепатитов в связи с возможностью развития микст-

инфекции и необходимостью назначения своевременной адекватной терапии.

Литература/References:

1. Дутлова Д.В., Уразова О.И., Помогаева А.П. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологии заболевания. *Детские инфекции*. 2016; 15(1):30–34.
Dutlova D.V., Urazova O.I., Pomogaeva A.P. Clinical and Laboratory Features of Infectious Mononucleosis in Children Depending on the Etiology of the Disease. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2016; 15(1):30–34. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-30-34>
2. Бондаренко А.Л., Савиных М.В., Савиных Н.А., Калужских Т.И., Хлебникова Н.В., Малкова Л.В., Рябова Н.В. Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(1):36–41.
Bondarenko A.L., Savinykh M.V., Savinykh N.A., Kaluzhskikh T.I., Khlebnikova N.V., Malkova L.V., Ryabova N.V. Age differences of the Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Zhurnal Infektologii*. 2018; 10(1):36–41. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41>
3. Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д., Амон Е.П., Михайлов М.И. Вирусный гепатит Е. Современный взгляд на проблему. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(3):293–299.
Malinnikova E.Yu., Kuregyan K.K., Polyakov A.D., Amon E.P., Mikhailov M.I. Viral hepatitis E. A modern view of the problem. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy*. 2018; 20(3):293–299. (In Russ.)
4. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д. Гепатит Е — актуальные проблемы изучения (2016–2018). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019; 8(1):74–83.
Mikhaylov M.I., Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Polyakov A.D. Hepatitis E — actual research questions (2016–2018). *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2019; 8(1):74–83. (In Russ.)
<https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-11010>
5. Бондаренко А.Л., Хорошун Ю.Н., Барамзина С.В., Завражных Ю.С., Ренжина Т.В. Особенности клинического течения микст-инфекции иерсиниоза с острым вирусным гепатитом А и Е. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(4):78–81.
Bondarenko A.L., Khoroshun Yu.N., Baramzina S.V., Zavrazhnykh Yu.S., Renzhina T.V. Mixed infections yersiniosis with acute viral hepatitis A and E. *Zhurnal Infektologii*. 2018; 10(4):78–81. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-78-81>
6. Бондаренко А.Л., Попонин М.В., Завражных Ю.С., Ренжина Т.В. Клинический случай микст-гепатита А и Е. *Вятский медицинский вестник*. 2018; 3(59):77–79.
Bondarenko A.L., Poponin M.V., Zavrazhnykh Yu.S., Renzhina T.V. Clinical case of mixt- hepatitis A and E. *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik*. 2018; 3(59):77–79. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Коробицын Константин Геннадьевич (Konstantin Korobitsyn), врач-инфекционист, Инфекционная клиническая больница, Киров, Россия; konsta32@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1195-5588>

Слободжанинова Юлия Павловна (Yuliya Slobozhaninova), ординатор 1 года обучения кафедры инфекционных болезней, Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия; yuliy9.10.9389@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4873-421X>

Статья поступила 10.10.2019

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.

Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам

¹Л. У. УЛУХАНОВА, ¹Н. С. КАРНАЕВА, ²М. М. ЯРАЛИЕВ, ¹А. Г. ГАДЖИМИРЗАЕВА, ¹С. Г. АГАЕВА

¹ Дагестанский государственный медицинский университет,

² Республиканский центр инфекционных болезней, г. Махачкала, Дагестан, Россия

Анти-NMDA-рецепторный энцефалит — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, вызываемое аутоантителами к NR1 и NR2-субъединицам глутаматного NMDA-рецептора, с возможностью как летального исхода, так и быстрой ремиссии. Закрепление этих антител блокирует рецепторы и вызывает медленно развивающиеся психиатрические нарушения, двигательные нарушения и приступы.

Представлено собственное клиническое наблюдение у 9-летней пациентки. Заболевание дебютировало с продромальных гриппоподобных симптомов, лихорадки, головной боли и общей слабости, после чего развились нейропсихиатрические признаки, нарушение памяти и речи, далее отмечалось прогрессирование заболевания, судорожный статус, кома с летальным исходом. Окончательный диагноз аутоиммунного энцефалита был поставлен после идентификации антител к N-метил-D-аспартату (NMDA) рецептору в крови.

Ключевые слова: дети, энцефалит, антитела к N-метил-D-аспартат рецепторам, судороги, нейропсихические признаки, лечение

Clinical case of encephalitis with antibodies to NMDA receptors

¹L. U. Ulukhanova, ¹N. S. Karnayeva, ²M. M. Yaraliev, ¹A. G. Gadzhimirzaeva, ¹S. G. Agaeva

¹ Dagestan State Medical University,

² Republican Center for Infectious Diseases, Makhachkala, Dagestan, Russia

Anti-NMDA receptor encephalitis is an autoimmune disease of the central nervous system caused by autoantibodies to the NR1 and NR2 subunits of the glutamate NMDA receptor, with the possibility of both death and rapid remission. The binding of these antibodies blocks receptors and causes slowly developing psychiatric disorders, motor disorders and seizures.

Presented clinical observation in a 9-year-old patient. The disease debuted with prodromal flu-like symptoms, fever, headache and general weakness, after which neuropsychiatric symptoms, impaired memory and speech developed, further progression of the disease, convulsive status, and coma with a fatal outcome were noted. The final diagnosis of autoimmune encephalitis was made after identification of antibodies to the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in the blood.

Keywords: children, encephalitis, antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors, convulsions, neuropsychic signs, treatment

Для цитирования: Л. У. Улуханова, Н. С. Карнаева, М. М. Яралиев, А. Г. Гаджимирзаева, С. Г. Агаева. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам. Детские инфекции. 2019; 18(4):67-69 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-67-69>

For citation: L.U. Ulukhanova, N.S. Karnayeva, M.M. Yaraliev, A.G. Gadzhimirzaeva, S.G. Agaeva. Clinical case of encephalitis with antibodies to NMDA receptors. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):67-69 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-67-69>

Контактная информация: Улуханова Лала Уджаговна (Lala Ulukhanova), д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Дагестан, Россия; MD, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia; lala.ulukhanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1311-079X>

С момента открытия анти-NMDA-рецепторного энцефалита опубликовано более 300 статей, описано 577 пациентов [1—3]. Болезнь была официально классифицирована и названа Хосепом Далмау и его коллегами в 2007 году. Средний возраст манифестации симптомов этого заболевания — 21 год, хотя в литературе описаны случаи начала первых проявлений от 8 месяцев до 85 лет.

NMDA-рецепторный энцефалит впервые описан в 2005 году у четырех женщин с тератомами яичников, у которых обнаружили также психические отклонения, ухудшение памяти, изменения сознания и центральную гиповентиляцию. До выявления этиологической роли антител к NMDA-рецепторам заболевание носило название паранеопластического энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника [4, 5]. Активация NMDA-рецепторов играет ключевую роль в синаптической пластичности. Предполагается, что гиперактивность NMDA-рецепторов, вызывающая эксайтотоксичность, имеет существенное значение в механизмах развития эпилепсии, деменций, патогенезе инсульта и других состояний, в то время как их низкую активность связывают с формированием шизофрении [6].

Выделяют несколько стадий в развитии данного энцефалита: продромальную, психотическую, ареактивную, гиперкинетическую и фазу постепенного регресса симптомов.

1. Прогномальная. При которой перед развитием комплекса признаков, специфичных для энцефалита анти-NMDA-рецепторов, больные могут испытывать продромальные головные боли, гриппоподобные симптомы или

поражение верхних дыхательных путей. Данная фаза развития болезни длится в среднем около 5 дней.

2. Психотическая. Начальными психопатологическими симптомами являются: депрессия, апатия, недостаточность эмоций, замыкание в себе, постоянное чувство страха. Нарушаются когнитивные функции: кратковременная память, больной ощущает трудности при использовании телефона и других устройств. Появляются симптомы, похожие на шизофрению, среди которых бред, слуховые и зрительные галлюцинации. Эти проблемы заставляют обратиться к психиатру и установить психиатрическое наблюдение. Эта стадия длится около 2 недель.

3. Ареактивная. Поздние симптомы энцефалита характеризуются пониженной реактивностью и сознанием, больной не отвечает на вопросы, не реагирует на вербальные команды, у некоторых больных наблюдается гримаса, напоминающая улыбку. Эта стадия характеризуется нарушениями сна, гиповентиляцией, вегетативной дисфункцией и в некоторых случаях — кататонией.

4. Гиперкинетическая. Внезапно возникают непроизвольные движения. В тяжелых случаях этот синдром сопровождается продолжительными движениями нижней челюсти, сильным сжатием зубов, отведением и сведением глазных яблок, танцевальными движениями рук. Скорость этих движений у каждого пациента может быть различной. В этом случае развивается вегетативная нестабильность. Возникают резкие перепады артериального давления, учащение или замедление сердечного ритма, усиливается потоотделение.

5. Постепенный регресс. Обратная динамика симптомов наблюдается, когда болезнь развивается в течение двух месяцев. Хотя известны случаи гиперкинезов, устойчивых к любым терапевтическим методикам. Восстановительный период характеризуется стойкой амнезией.

В течение первого месяца болезни почти у 90% пациентов возникают, по крайней мере, 4 из 8 характерных признаков: поведенческие/когнитивные нарушения, расстройства памяти, расстройства речи, судорожные припадки, двигательные расстройства, потеря сознания, вегетативные симптомы, гиповентиляция.

У детей до 12 лет частыми признаками заболевания являются поведенческие нарушения, судорожные припадки, двигательные расстройства (орофациальная дискинезия, хореоатетоз). Судорожные припадки могут проявляться и рецидивировать на любом этапе болезни, их интенсивность и частота уменьшаются со временем, часто краткосрочные (до нескольких минут), тогда как двигательные расстройства существуют достаточно долго. ЭЭГ, включая ЭЭГ-мониторинг, может быть ценным инструментом в различении некоторых атипичных случаев, что влияет на терапевтическую стратегию. Судорожные припадки, вегетативная нестабильность, нарушение сознания, кататония и центральная гиповентиляция требует респираторной поддержки в условиях отделения интенсивной терапии. Надо отметить, что эту болезнь в принципе сумели выявить и научились диагностировать не более десяти лет назад.

При обнаружении антител дальнейшая нейровизуализация обычно нацелена на выявление аномалий. С этой целью используют УЗИ или МРТ органов таза, а также, по возможности, КТ или ПЭТ всего тела. Дифференциальная диагностика, как правило, проводится с вирусным энцефалитом ввиду схожести клинических проявлений [7, 8].

Когда рассматривались все случаи энцефалита у лиц в возрасте от 0 до 87 лет, то наиболее частыми из них были герпетический и острый рассеянный энцефаломиелит, за ними шел анти-NMDA-рецепторный энцефалит. По сравнению с вирусными нейроинфекциями, при анти-NMDA-рецепторном энцефалите в спинномозговой жидкости может проявляться нормальный уровень глюкозы, умеренный плеоцитоз и достоверно малое содержание белка. Есть очень много общих симптомов, типичных для вирусного и анти-NMDA-рецепторного энцефалита, поэтому эти два состояния различить довольно трудно. Однако, например, сильная головная боль и лихорадка типичны для инфекции (вирусом Варицелла-Зостер или Западного Нила), тогда как судорожные припадки, двигательные расстройства, нарушение речи, вегетативная дисфункция, галлюцинации и психотические симптомы — для аутоиммунного варианта заболевания. В последнем случае врачи особенно внимательны при наличии судорог, не сопровождающихся лихорадкой. Другие причины аутоиммунных опосредованных поражений головного мозга — системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, синдром Шегрена, энцефалопатия Хашимото, системный ангиит.

Лечение складывается из удаления опухоли (при подтвержденной паранеопластической этиологии), иммунотерапии, включающей кортикостероиды, плазмаферез и внутривенные иммуноглобулины. При отсутствии эффекта от терапии или рецидивирующем характере течения заболевания могут назначаться такие препараты, как ритуксимаб, азатиоприн или циклофосфамид [4, 9, 10].

Несмотря на тяжесть заболевания, при ранней диагностике и адекватном лечении около 75% пациентов выздоравливают полностью или с незначительным остаточным неврологическим дефицитом.

Целью работы было изучение клинической картины случая энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам.

Клиническое наблюдение

Под наблюдением с 16.04.2018 по 10.05.2018 (24 койко/дней) находилась девочка в возрасте 9 лет, госпитализированная в реанимационное отделение Республиканского центра инфекционных болезней (РЦИБ) г. Махачкалы. До поступления в РЦИБ лечилась по месту жительства.

Ребенок Д., 9 лет, заболела остро 3 апреля 2018, в тот же день обратилась по месту жительства. Из выписки истории болезни: 01.04.2018 г. девочка упала с качелей, ударилась головой, сознание не теряла. На следующий день появились жалобы на головные боли, без рвоты, которые купировались нурофеном. Третьего апреля в 14 ч. 30 мин. на уроке пения потеряла сознание, отмечалось тонико-клоническое напряжение рук и ног. Осмотрена дежурным хирургом, с диагнозом ЗЧМТ, ушиб головного мозга, гематома, кома, была госпитализирована в реанимационное отделение. После стабилизации состояния 5.04.18 была переведена в педиатрическое отделение. Выписана 9.04.18 с диагнозом: Эписиндром, впервые выявленный, генерализованный эписиндром (выписка прилагается). Девочка со слов мамы ранее не болела, судорог не отмечалось, на «Д» учебы у невропатолога не состояла.

С 9 по 11 апреля 2018 находилась в инфекционной больнице г. Ставрополя с диагнозом: Грипп. Типичный. Тяжелая форма. Впервые выявленный эписиндром на фоне ОРВИ. Жалобы при поступлении на повышение температуры до 38,7°C, слабость, сонливость. Проведено лечение: депакин, аспаркам, диакарб, цефтриаксон, ингавирин. На фоне терапии отмечалась положительная динамика, купировались проявления интоксикационного синдрома, судорог не было. Выписана (на 3 день) под наблюдение участкового педиатра, невролога.

На 16 день после падения с качелей (16.04.2018) ребенок поступает в реанимационное отделение РЦИБ г. Махачкалы. Состояние при поступлении крайне тяжелое, сознание сопорозное, на осмотр не реагирует, хаотичные движения верхних и нижних конечностей. В контакт не вступает, не отвечает на вопросы. За предметами не следит. В судорожном статусе, судороги клонико-тонического характера. Температура 38°C. Кожные покровы бледные, горячие на ощупь, синяки по всему телу. Язык искусан. На нижней губе кровавые корочки, следы прикусывания во время судорог.

Слизистые ротоглотки розовые, язык у корня обложен белым налетом. В легких — жесткое дыхание, хрипы сухие, проводного характера. Сердечные тоны приглушены, ритмичные.

Менингеальные знаки определить не удается из-за гиперкинезов. Живот мягкий, болезненных реакций при пальпации нет. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез не нарушены. В отделении реанимации РЦИБ ребенок консультирован психоневрологом, неврологом, ЛОР-врачом, психиатром, окулистом, сотрудниками кафедры, пульмонологом.

За время нахождения в стационаре проведено обследование: клинический, биохимический анализ крови, анализ мочи, коагулограмма, кровь на стерильность — без патологии. Люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, белок — 0,06 г/л, цитоз — 38/3, нейтрофилы — 5/3, лимфоциты — 33/3, глюкоза — 2,9 мм/л.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и почек — без патологии.

При проведении МРТ головного мозга от 17.04.2018 структурных изменений вещества головного мозга не выявлено. В ди-

намике (от 08.05.2018): признаки очагового поражения белого вещества головного мозга (рассеянный энцефалит?).

По результатам ЭЭГ диагностированы признаки грубой дезорганизации коркового ритма органического характера.

Лабораторные маркеры вирусного клещевого энцефалита не выявлены. Кровь на ВУИ — CMV Ig G 2.231, *Chlamydia-trachomatis* IgM 0.551, ВПГ ½ IgG — 2.506; маркеры ВГЧ VI типа — отрицательные.

Учитывая, что проводимые нами традиционные методы параклинической диагностики (ЭЭГ, МРТ, исследования ликвора, рентгенография легких, кровь на стерильность) не позволили нам выставить клинический диагноз, было решено определить АТ к NMDA рецепторам для исключения аутоиммунного поражения мозга. Были получены АТ к NMDA рецептору, суммарные Ig G + A + M 1:1280 (при норме 1:10).

Сывороточные NMDA-рецепторные антитела обнаруживаются в высоких концентрациях, чем антитела к цереброспинальной жидкости, в среднем в десять раз выше. Это указывает на то, что продуцирование антител является системным, а не мозгом или цереброспинальной жидкостью.

На основании дебюта заболевания с продромальных гриппоподобных симптомов, лихорадки, головной боли и общей слабости, психиатрических симптомов и поведенческих нарушений, прогрессирования болезни в виде дискинезии, нарушения речи и памяти; отсутствия выраженных очаговых изменений на МРТ головного мозга; отсутствия эпилептиформной активности на ЭЭГ; идентификации антител к рецептору N-метил-D-аспартат поставлен окончательный диагноз: Анти-NMDA-рецепторный энцефалит. Мозговая кома II—III ст. Судорожный синдром. Сопутствующие заболевания. Анемия I ст. Сочетанная герпетическая (CMV + ВПГ I/2) инфекция в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Приобретенная хламидийная инфекция. Острое течение.

Проведено лечение: антибактериальная терапия, в/в иммуноглобулины, кортикостероиды, антиконвульсанты, ноотропная терапия. Так как рецепторный энцефалит имеет некоторые сходства с герпетическим энцефалитом, до точного определения вида заболевания проводили лечение также ацикловиром в/в.

Несмотря на проводимую терапию общее состояние больной прогрессивно ухудшалось, отмечалось усугубление нарушений метаболических процессов. Неврологический статус оставался прежним, дыхание спонтанное, тоны сердца учащены, ритмичные, пульс слабого наполнения. 10 мая 2018 г. в 4 ч. 20 мин. произошла остановка сердечной деятельности. Проводимые реанимационные мероприятия в течение 15 минут эффекта не имели. Констатирована клиническая, а затем и биологическая смерть.

От вскрытия родители категорически отказались. Смерть наступила в результате острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности на фоне мозговой комы, судорожного синдрома.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует трудности диагностики аутоиммунных поражений мозга, традиционные методы параклинической диагностики (ЭЭГ, МРТ, исследования ликвора) были малоспецифичны в отношении постановки диагноза у нашей больной, поэтому обнаружение антител к NMDA-рецепторам позволили нам поставить клинический диагноз. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам является одной из причин развития нервно-психического дефицита у детей и должен быть включен в дифференциальную диагностику воспалительных заболеваний ЦНС.

Кроме того, есть большая вероятность, что пациент может впасть в кому, что и произошло с нашей больной.

Литература / References:

1. Iizuka T., Sakai F., Ide T., Monzen T., Yoshii S., Iigaya M., Suzuki K., Lynch D.R., Suzuki N., Hata T., Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. February 2008; 70(7):504–11. DOI:10.1212/01.wnl.0000278388.90370.c3.PMID 17898324.
2. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A., Baehring J.M., Shimazaki H., Koide R., King D., Mason W., Sansing L.H., Dichter M.A., Rosenfeld M.R., Lynch D.R. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* January 2007. 61(1):25–36. DOI:10.1002/ana.21050.PMID 17262855.
3. Florance N.R., Davis R.L., Lam C., Szperka C., Zhou L., Ahmad S., Campen C.J., Moss H., Peter N., Gleichman A.J., Glaser C.A., Lynch D.R., Rosenfeld M.R., Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann. Neurol.* July 2009. 66(1):11–8. DOI:10.1002/ana.21756.PMID 19670433.
4. Chapman M.R., Vause H.E. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Diagnosis, Psychiatric Presentation, and Treatment. *J Psychiat.* 2011; 168(3):245–251.
5. Florance N.R. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol.* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826225>
6. Titulaer M.J. Treatment and prognostic factors for longterm outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12:157–165.
7. Xu C.L. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up *BMC. Neurology.* 2011; 11:149.
8. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004:416.
9. Sorokina M.N., Skripchenko N.V. *Viral encephalitis and meningitis in children.* М.: Медитина, 2004:416. (In Russ.)
9. Luca N. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Newly Recognized Inflammatory Brain Disease in Children. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 2516–2522.
10. Sansing L.H., Tüzün E., Ko M.W., Baccon J., Lynch D.R., Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol.* May 2007. 3(5):291–6. DOI:10.1038/ncpneuro0493.PMID 17479076.

Информация о соавторах:

Карнаева Н.С. (N.S. Karnayeva), к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Россия; Karnayeva79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7519-9235>

Яралиев М.М. (M.M. Yaraliev), зав. реанимационным отделением Республиканского центра инфекционных болезней, г. Махачкала, Россия; zagir0668@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6488-3373>

Гаджимирзаева А.Г. (A.G. Gadzhimirzaeva), асс. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Россия; aslimat2@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8168-2848>

Агаева С.Г. (S.G. Agaeva), к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Россия; Salja-aggar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7900-0454>

Статья поступила 23.07.2019

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

Трудности диагностики столбняка у детей

¹Э. М. Симова, ²Е. Л. Гончарова, ¹В. Б. Денисенко

¹Ростовский государственный медицинский университет,

²Городская больница №1 им. Н.А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия

Спорадическая заболеваемость столбняком, идентичность симптоматики с клинической картиной ряда распространенных нейроинфекций, высокая частота различной фоновой патологии создают трудности при диагностике заболевания у детей. На примере истории болезни ребенка 3 лет 9 месяцев с двумя заболеваниями (столбняк, энтеровирусная инфекция), которые развились на фоне активной формы герпесвирусной инфекции, представлен алгоритм диагностических и лечебных мероприятий.

Проводился дифференциальный диагноз между генерализованной формой столбняка и менингоэнцефалитом энтеровирусной этиологии. В пользу столбняка свидетельствовали отсутствие вакцинации, проживание в сельской местности, нарушение целостности кожных покровов и их загрязнение почвой, клинические критерии — триада симптомов (тризм, «сардоническая улыбка», дисфагия), а также тетанические судороги на фоне ясного сознания, сохранение мышечного гипертонуса в межприступном периоде. Больной получал комплексное лечение, были введены противостолбнячная сыворотка в дозе 100 тыс. МЕ и столбнячный анатоксин. Выписан на 23 день болезни с выздоровлением.

Ключевые слова: столбняк, энтеровирусная инфекция, герпесвирусная инфекция, дети

Tetanus is a difficult diagnosis in children

¹E. M. Simovanyan, ²E. L. Goncharova, ¹V. B. Denisenko

¹Rostov-on-Don State Medical University,

²City Hospital №1 named N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia

The sporadic incidence of tetanus, the identity of symptoms with the clinical picture of a number of common neuroinfections, the high frequency of various background pathologies create difficulties in disease diagnosing in children. On the case history example of a 3 years 9 months old child with two diseases (tetanus, enterovirus infection) that developed against the background of the active form of herpesvirus infection, an algorithm of diagnostic and therapeutic measures is presented.

A differential diagnosis was made between the generalized form of tetanus and meningoencephalitis of enteroviral etiology. Lack of vaccination, living in rural areas, violation of the integrity of the skin and soil contamination testified in favor of tetanus. The clinical symptoms of tetanus were revealed: a triad of symptoms (trismus, «sardonic smile», dysphagia), tetanic cramps against a background of clear consciousness, muscle hypertonicity in the interictal period. The patient received complex treatment; 100 thousand IU of anti-tetanus serum and tetanus anatoxin were introduced. Discharged on the 23rd day of illness with recovery.

Keywords: tetanus, enterovirus infection, herpes virus infection, children

Для цитирования: Э. М. Симова, Е. Л. Гончарова, В. Б. Денисенко. Трудности диагностики столбняка у детей. Детские инфекции. 2019; 18(4):70-72 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-70-72>

For citation: E. M. Simovanyan, E. L. Goncharova, V. B. Denisenko. Tetanus is a difficult diagnosis in children. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):70-72 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-70-72>

Контактная информация: Симова Эмма Никитична (Emma Simovanyan), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; emmasim@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3207-4499>

Благодаря проведению вакцинопрофилактики, заболеваемость столбняком в Российской Федерации в настоящее время имеет спорадический характер, в связи с чем значительная часть практикующих врачей недостаточно хорошо знакома с его симптоматикой [1]. Вместе с тем, столбняк в современных условиях сохраняет известные еще со времен Гиппократов черты тяжелой нейроинфекции, которая может привести к тяжелым осложнениям и летальному исходу [2]. Трудности диагностики усугубляются сходством клиники столбняка с рядом распространенных нейроинфекций, а также с наличием у значительного числа детей фоновой патологии, особенно герпесвирусных инфекций, которые модифицируют клиническую картину заболевания [3]. В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни. Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение

Мальчик К., 3 года 9 месяцев, поступил в детское инфекционное отделение 01.07.2018 г. с жалобами на боль в спине, подергивание мышц конечностей,

лица, напряжение жевательных мышц, запрокидывание головы, затруднение глотания. Из анамнеза заболевания известно, что заболел 28.06.2018 г., когда после падения с велосипеда пожаловался на боль в спине. 29.06.2018 г. отмечалось усиление боли, появилось подергивание мышц конечностей. 30.06.2018 г. присоединилось напряжение жевательных мышц, подергивание мышц лица, затруднение глотания, периодическое запрокидывание головы.

Анамнез жизни — вакцинирован в роддоме (БЦЖ-М, гепатит В), далее не прививался из-за отказа родителей. С двух лет жизни после начала посещения детского сада стал часто болеть острыми респираторными инфекциями (6—8 раз в год), перенес ангину, ветряную оспу. Эпидемиологический анамнез: проживает в сельской местности, гуляет по улице и в огороде без обуви.

Объективно: состояние тяжелое, обусловлено неврологической симптоматикой. Температура тела 36,7°C. Кожа бледная, на голених и стопах множественные ранки, ссадины на различных стадиях заживления. Подчелюстные, шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы

0,7—1,0 см в диаметре, плотноэластической консистенции, безболезненные, подвижные. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, миндалины увеличены до 2 ст., на мягком небе и передних дужках мелкопятнистая энантема (герпангина). В легких пуэрильное дыхание, частота дыханий — 26 в мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений — 112 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Край печени выступает на 2,5 см ниже края реберной дуги по срединно-ключичной линии, край селезенки — не пальпируется. Стул оформленный, диурез адекватный. Неврологический статус: в сознании, патологии со стороны черепно-мозговых нервов не выявлено. Сухожильные рефлексы с конечностей живые, D = S. Нарушение чувствительности отсутствует. Повышен тонус жевательных мышц, открывание рта ограничено до 5 мм. Отмечается гипертонус мышц разгибателей спины, движения в позвоночнике ограничены. Имеет место ригидность затылочных мышц за счет повышения тонуса. Повороты головы в сторону ограничены. Симптомы Кернига и Брудзинского отрицательные.

С учетом данных эпидемиологического анамнеза, жалоб, анамнеза заболевания, жизни, результатов объективного обследования проводился дифференциальный диагноз между генерализованной формой столбняка и менингоэнцефалитом энтеровирусной этиологии. В пользу столбняка свидетельствовали отсутствие вакцинации, проживание в сельской местности, множественные травмы на коже ног («болезнь босых ног»), начало заболевания с боли в спине с последующим появлением подергивания мышц конечностей. К третьему дню болезни у пациента, судя по анамнезу, имели место характерные для генерализованной формы столбняка симптомы — тризм, тетанические судороги мимических и затылочных мышц, затруднение глотания. Кроме того, при неврологическом обследовании выявлены специфические для столбняка признаки — тризм, дисфагия, повышение тонуса жевательных мышц, мышц разгибателей спины, затылочных мышц, ограничение поворотов головы и позвоночника на фоне ясного сознания. Вместе с тем, летний сезон, острое начало заболевания, появление миалгического синдрома, судорог, запрокидывания головы, выявленные при объективном обследовании клиника фарингита, герпангины в сочетании с генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией, гипертонусом мышц затылка требовали исключить острый менингоэнцефалит, предположительно энтеровирусной этиологии. Кроме того, анамнестические группы риска (посещение организованного коллектива, рекуррентные острые респираторные инфекции), наличие генерализованной лимфаденопатии, гиперплазии небных миндалин, гепатомегалии позволяли предположить активную форму герпесвирусной инфекции.

Результаты лабораторного обследования: ликворограмма — без изменений, гемограмма — лейкоцитоз

($13,1 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез со сдвигом влево (палочкоядерных — 6%, сегментоядерных — 61%), биохимический анализ крови — умеренное повышение активности АЛТ (59 ЕД/мл), АСТ (55 ЕД/мл). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) ликвора — отр., крови — полож. ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) и ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), кала — полож. РНК энтеровируса. Титр антител против столбняка — 0,02 МЕ/мл. Иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови: IgM к энтеровирусу — пол.; IgG к энтеровирусу — отр.; IgM к ВПГ — пол.; IgG к ВПГ — коэффициент позитивности (КП) 25,7, индекс avidности (ИА) 97%; IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ) — отр.; IgG к ЦМВ — КП 2,9, ИА 67%; IgM к VCA-антигену ВЭБ — пол.; IgG к EA-антигену ВЭБ — КП 3,2; IgG к EBNA-антигену ВЭБ — 14,4, ИА 97%; IgM и IgG к микоплазмам и хламидиям пневмонии, токсоплазмам — отр. При исследовании иммунного статуса обнаружено снижение Т-лимфоцитов (CD3 — 58%), Т-хелперов (CD4 — 35%), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8 — 20%), естественных киллерных клеток (CD16 — 3%), повышение В-лимфоцитов (CD20 — 38%), IgM (1,97 г/л), IgG (9,43 г/л), угнетение кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (спонтанный тест восстановления нитро-синего тетразолия НСТ сп. — 136 ед., коэффициент стимуляции НСТ К ст НСТ — 1,5). МРТ головного мозга — признаки внутренней заместительной гидроцефалии, УЗИ органов брюшной полости — гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, спленомегалия.

В динамике с 02.07.2018 г. отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, усиление тризма (невозможность открыть рот, ответы на вопросы через сомкнутые зубы), спазма мимической мускулатуры («сардоническая улыбка»), появление обильного потоотделения, гиперсаливации, задержки стула. Имели место три приступа тетанических судорог по типу опистотонуса с выгибанием туловища вперед, разгибанием конечностей, запрокидыванием головы. Судороги развивались при ясном сознании ребенка, провоцировались громкими звуками, прикосновением, кашлем, сопровождались плачем, самостоятельно купировались через 1—5 мин. В промежутках между судорогами сохранялся гипертонус мышц-разгибателей спины, затылочных мышц и прямых мышц живота.

Результаты динамического наблюдения за больным и лабораторно-инструментального обследования позволили исключить диагноз острого менингоэнцефалита. Клинически у больного сформировался полный симптомокомплекс столбняка — тризм, «сардоническая улыбка» и дисфагия. Симптоматика включала также другие признаки столбняка — повышение мышечного тонуса, тетанические судороги, гипергидроз, гиперсаливацию, запор, гипертермию. Несмотря на отсутствие данных за энтеровирусный менингоэнцефалит, у пациента методами ИФА и ПЦР был установлен диагноз энтеровирусной инфекции с клинической ма-

нифестацией в виде фарингита, герпангины. Было получено также лабораторное подтверждение диагноза активной формы хронической герпесвирусной инфекции (ВЭБ, ВПГ), протекавшей с развитием гиперплазии небных миндалин, генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, гепатита.

Больной получал комплексное лечение — были введены противостолбнячная сыворотка в дозе 100 тыс. МЕ и столбнячный анатоксин. Пациенту проводили антибактериальную терапию — цефотаксим, меропенем, сульперазон, метронидазол, противовирусную терапию — ацикловир, интерферон альфа-2b (ВИФЕРОН) в свечах, дезинтоксикационную терапию — в/в капельно глюкозо-солевые растворы, иммунозаместительную терапию — в/в пентаглобин. Назначали обезболивающие препараты — тримеперидин (промедол), морфин, парацетамол в/в, миорелаксанты — пипекурония бромид, толперизон (мидокалм), противосудорожные препараты — диазепам (сибазон), паглюферал, седативные препараты — глицин, мидазолам, антигистаминные препараты — хлоропирамин, метаболическую терапию — витамины B1, B6, B12, C, цитофлавин. Осуществлялось зондовое питание смесью «Клинутрен». В динамике отмечалось обратное развитие симптоматики в виде снижения частоты и полного прекращения судорог, постепенного исчезновения тризма, мышечного гипертонуса и других симптомов заболевания. Выписан по выздоровлению. Общая продолжительность пребывания в стационаре составила 23 дня.

Анализ представленной истории болезни свидетельствует о том, что у данного ребенка имели место трудности ранней клинической диагностики столбняка, что было связано не только с редкостью заболевания, но и с наличием симптомов, схожих с энтеровирусным менингоэнцефалитом. В пользу последнего свидетельствовали широкое распространение энтеровирусной инфекции в популяции детского населения нашей страны, летний сезон, наличие катарального синдрома по типу фарингита, герпангины, генерализованной лимфаденопатии, гепатомегалии. При лабораторном обследовании у ребенка был подтвержден диагноз энтеровирусной инфекции, протекавшей с клиникой ринофарингита и герпангины. Кроме того, трудности ранней диагностики столбняка были связаны с наличием нетипичных для данного заболевания признаков, обусловленных активной формой герпесвирусной инфекции (ВЭБ, ВПГ), в том числе гиперплазии небных миндалин, генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, гепатита. Несомненно, что индуцированное под влиянием активной формы герпесвирусной инфекции вторичное иммунодефицитное состояние служило причиной тяжелого течения заболевания.

Заключение

Таким образом, в настоящее время столбняк продолжает встречаться в виде спорадических случа-

ев у пациентов детского возраста. В связи с отсутствием надежных методов лабораторной верификации диагностика столбняка должна основываться, прежде всего, на комплексном учете данных эпидемиологического анамнеза и клинической симптоматики. К анамнестическим критериям следует отнести отсутствие вакцинации, проживание в сельской местности, нарушение целостности кожных покровов и их загрязнение почвой, к клиническим критериям — триаду симптомов (тризм, «сардоническую улыбку», дисфагию), а также тетанические судороги на фоне ясного сознания, сохранение мышечного гипертонуса в межприступном периоде. Столбняк необходимо включать в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики при наличии у больного менингеального и энцефалитического синдромов, что позволит осуществить своевременную диагностику заболевания в условиях эпидемиологического благополучия.

Литература/References:

1. Петлах В.И. Столбняк у детей: современная концепция управления инфекцией. Альманах клинической медицины. 2018; 2: 160—170.
Petlah V.I. Child tetanus: a modern concept of infection management. *Almanah Klinicheskoy Meditsiny=Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 2:160—170. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-160-170>
2. Шевченко-Макаренко О.П. Случай генерализованного столбняка с фатальным исходом. Клиническая инфектология и паразитология. 2015; 3:110—114.
Shevchenko-Makarenko O.P. A case of generalized tetanus with a fatal outcome. *Klinicheskaya Infektologiya i Parazitologiya=Clinical Infectology and Parasitology*. 2015; 3:110—114. (In Russ.)
3. Савенкова М.С., Самсонович И.Р. Индивидуальный подход к лечению смешанных инфекций в амбулаторной и госпитальной практике врача-педиатра. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27(4):82—86.
Savenkova M.S., Samsonovich I.R. Individual approach to the treatment of mixed infections in the outpatient and hospital practice of a pediatrician. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya=Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018; 27(4):82—86. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Гончарова Елизавета Лазаревна (Elizaveta Goncharova), к.м.н., заведующая детским инфекционным отделением №6 (для детей, боксированным) городской больницы №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону, Россия; PhD, Head of the Childrens Infectious Diseases Department, City Hospital №1 named N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia; center@gb-1.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-9255-8623>

Денисенко Валентин Борисович (Valentin Denisenko), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; PhD, Associate Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Rostov-on-Don State Medical University, Russia; dvalentinb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9499-1316>

Статья поступила 12.11.2019

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