



ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С ДЕКАБРЯ 2002 ГОДА, ВЫХОДИТ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

УЧРЕДИТЕЛЬ	ООО «ДИАГНОСТИКА И ВАКЦИНЫ»
СОУЧРЕДИТЕЛЬ	Ассоциация педиатров-инфекционистов
ИЗДАТЕЛЬ	ООО «ДИАГНОСТИКА И ВАКЦИНЫ»
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР	В. Ф. Учайкин — академик РАН, д.м.н., профессор
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	О. В. Шамшева — д.м.н., профессор
НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР	О. В. Молочкова — к.м.н., доцент
ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР	О. В. Молочкова — к.м.н., доцент

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

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 detinf.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

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

Подписано в печать 30.06.2022 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© Ассоциация педиатров-инфекционистов

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Е. В. Шарипова, Е. Д. Орлова, И. В. Бабаченко, Е. А. Козырев, Н. С. Тянь. Клинико-лабораторные особенности острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей 5
- Е. Ю. Скрипченко, Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Е. Ю. Горелик, Н. Ф. Пульман, А. А. Вильниц, А. В. Астапова, В. Ю. Лобзин. Оценка влияния этиологического спектра герпесвирусов на системный и локальный иммунный ответ при энцефалитах у детей. 11
- В. Б. Денисенко, Э. М. Симованьян. Клинико-иммунологическая характеристика оппортунистических инфекций у детей при естественном течении ВИЧ-инфекции с учетом пути инфицирования 16
- А. В. Агафонова, В. В. Васильев, Н. В. Рогозина. Клинико-морфологическая характеристика плацент доношенных детей при врожденных инфекционных заболеваниях 23
- Л. А. Иккес, Г. П. Мартынова. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторные критерии оценки тяжести 28
- Е. П. Ситникова, Е. М. Спивак, О. М. Манякина. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при персистенции вируса Эпштейна-Барр у детей с хроническим гастритом 34

Вопросы терапии

- Д. Д. Демченко, К. Д. Ермоленко, Ю. В. Лобзин, И. А. Наркевич, О. Д. Немяных, В. Н. Тимченко, Ю. В. Матлашевская. Маркетинговая оценка потенциала российского фармацевтического рынка в рамках этиотропной терапии детей, больных кампилобактериозом 38

Обзор литературы

- С. Б. Чуелов, А. Л. Россина. Цистицеркоз человека, вызываемый *Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia martis* 46

Случай из практики

- Э. А. Каширина, Н. М. Югай, О. Б. Карабанова, Л. В. Маркина, Е. В. Бабенко, С. Г. Загидуллина, О. А. Ломакина, Н. И. Колганова, А. А. Глазырина, Ю. Ю. Новикова, А. Е. Анджель, Ю. В. Романова, А. Ю. Ртищев, Д. Ю. Овсянников, В. В. Горев. Трудности диагностики детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, в сочетании с ранней стадией первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр 51
- А. В. Бицуева, С. Г. Горбунов, И. А. Никулина. Случай реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции, осложненной гепатитом, у подростка с COVID-19 57
- А. А. Хаматова, Т. А. Чеботарева, Ю. Ф. Влацкая. Риски перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции и эволюция лечебной тактики заболевания у детей (клинический случай) 60
- О. В. Ковалева, Л. А. Литяева, О. В. Кайкова. Случай SARS-CoV-2-инфекции у ребенка с хронической болезнью почек. 67



CHILDREN'S INFECTIONS

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002, THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

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

EDITORIAL BOARD

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

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 30.06.2022

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- E. V. Sharipova, I. V. Babachenko, E. A. Kozyrev, E. D. Orlova, N. S. Tyan.
Clinical and laboratory features of acute respiratory viral infections in hospitalized children 5
- E. Yu. Skripchenko, G. F. Zheleznikova, N. V. Skripchenko, E. Yu. Gorelik,
N. F. Pullman, A. A. Vilnits, A. V. Astapova, V. Yu. Lobzin.
Evaluation of the influence of the etiological spectrum herpesviruses
into systemic and local immune response in encephalitis in children 11
- V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan. Clinical and immunological characteristics of opportunistic infections in children
with the natural course of HIV infection, taking into account the route of infection 16
- A. V. Agafonova, V. V. Vasiliev, N. V. Rogozina.
Clinical and morphological characteristics of placentas of full-term infants with congenital infectious diseases 23
- L. A. Ikkes, G. P. Martynova. Infectious mononucleosis in children:
clinical and laboratory criteria for assessing severity 28
- E. P. Sitnikova, E. M. Spivak, O. M. Manyakina. Morphofunctional state of the gastric mucosa
in children with chronic gastritis and the persistence of Epstein-Barr virus 34

PROBLEMS OF THERAPY

- D. D. Demchenko, K. D. Ermolenko, Yu. V. Lobzin, I. A. Narkevich, O. D. Nemyatykh,
V. N. Timchenko, Yu. V. Matlashevskaya. Marketing assessment of the potential
of the Russian pharmaceutical market in the framework of etiotropic therapy of children with campylobacteriosis 38

REVIEW OF THE LITERATURE

- S. B. Chuelov, A. L. Rossina. Human Cysticercosis caused by *Taenia solium*,
Taenia crassiceps, *Taenia hydatigena*, *Taenia martis* 46

CASE REPORT

- E. A. Kashirina, N. M. Yugay, O. B. Karabanova, L. V. Markina, E. V. Babenko, S. G. Zagidullina,
O. A. Lomakina, N. I. Kolganova, A. A. Glazyrina, Yu. Yu. Novikova, A. E. Andzhel,
Yu. V. Romanova, A. Yu. Rtischev, D. Yu. Ovsyannikov, V. V. Gorev. Challenges in diagnostic research
of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in combination with the early stage
of Epstein-Barr virus infection 51
- A. V. Bitsueva, S. G. Gorbunov, I. A. Nikulina. A case of reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection,
complicated by hepatitis, in a teenager with COVID-19 57
- A. A. Khamatova, T. A. Chebotareva, J. F. Vlatskaya. The risks of perinatal HIV/HCV co-infection
and the evolution of treatment tactics of the disease in children (clinical case) 60
- O. V. Kovaleva, L. A. Lityaeva, O. V. Kaykova. A case of SARS-CoV-2-infection in a child
with chronic kidney disease 67

Клинико-лабораторные особенности острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей

Е. В. ШАРИПОВА¹, Е. Д. ОРЛОВА¹, И. В. БАБАЧЕНКО^{1,2}, Е. А. КОЗЫРЕВ¹, Н. С. ТЯН¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: изучить клинические и лабораторные особенности острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 623 пациентов, госпитализированных в клинику, в возрасте от 1 месяца до 16 лет 11 месяцев 29 дней. У всех пациентов установлен диагноз ОРВИ на основании клинических симптомов с лабораторным подтверждением при исследовании naso- или орофарингеальных мазков методом ПЦР.

Результаты. Выделено 3 группы детей: с респираторно-синцитиальной (РСВ) 384 ребенка (61,6%), метапневмовирусной — 142 (22,8%) и бокавирусной — 97 (15,6) инфекциями. Установлено, что в общей структуре ОРВИ у госпитализированных детей РСВ и риновирус являются ведущими патогенами — 28,8—48,6% и 22,1—41,3% соответственно, в зависимости от календарного года. Основной клинической формой являлся острый бронхит в 80,5% случаев подтвержденной инфекции, при этом РС-вирусной этиологии — в 79,5% ($n = 287$) случаев, при метапневмо- и бокавирусной инфекциях — в 85,6% ($n = 95$) и 77,8% ($n = 56$) соответственно. Бронхиолит характерен был для РСВ инфекции в 10,5% случаев ($n = 38$). От 10 до 19,4% случаев течение данных вирусных инфекций осложнялось развитием пневмонии.

Ключевые слова: дети, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, бокавирус, острая респираторная инфекция, бронхит, бронхиолит, пневмония, ПЦР

Clinical and laboratory features of acute respiratory viral infections in hospitalized children

E. V. Sharipova¹, I. V. Babachenko^{1,2}, E. A. Kozyrev¹, E. D. Orlova¹, N. S. Tyan¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia.

The aim of the study was to study the clinical and laboratory features of acute respiratory viral infections in hospitalized children.

The analysis of medical records of 623 patients admitted to the clinic, aged from 1 month to 16 years 11 months 29 days, was carried out. All patients were diagnosed with ARVI on the basis of clinical symptoms with laboratory confirmation in the study of naso- or oropharyngeal smears by PCR.

Three groups of children were identified: with respiratory syncytial (RSV) — 384 children (61,6%), metapneumovirus — 142 (22,8%) and bocavirus — 97 (15,6%) infections. It has been established that in the general structure of acute respiratory viral infections in hospitalized children, RSV and rhinovirus are the leading pathogens — 28,8—48,6% and 22,1—41,3%, respectively, depending on the calendar year. The main clinical form was acute bronchitis in 80,5% of cases of confirmed infection, with RS-viral etiology in 79,5% ($n = 287$) of cases, with metapneumo- and bocavirus infections in 85,6% ($n = 95$) and 77,8% ($n = 56$) of children, respectively. Bronchiolitis was characteristic of RSV infection in 10,5% of cases ($n = 38$). From 10 to 19,4% of cases, the course of these viral infections was complicated by the development of pneumonia.

Keywords: children, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, bocavirus, acute respiratory infection, bronchitis, bronchiolitis, pneumonia, PCR

Для цитирования: Е.В. Шарипова, Е.Д. Орлова, И.В. Бабаченко, Е.А. Козырев, Н.С. Тянь. Клинико-лабораторные особенности острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей. Детские инфекции. 2022; 21(2):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-5-10

For citation: E.V. Sharipova, I.V. Babachenko, E.A. Kozyrev, E.D. Orlova, N.S. Tyan. Clinical and laboratory features of acute respiratory viral infections in hospitalized children. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-5-10

Информация об авторах:

Шарипова Елена Витальевна (Sharipova E., PhD), к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург; lenowna2000@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3945-5697>

Бабаченко Ирина Владимировна (Babachenko I., MD), д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург; babachenko-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>

Козырев Евгений Александрович (Kozyrev E.), аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург; kozyrev_zhenya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0124-8142>

Орлова Елизавета Денисовна (Orlova E.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург; 3x3.9@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3971-0117>

Тянь Наталья Сергеевна (Tyan N.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург; tiannatalia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9799-5280>

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают одно из ведущих мест в структуре детской инфекционной патологии во всем мире. В 2020 году более 88% случаев инфекционных и паразитарных заболеваний составили ОРВИ при среднемноголетней заболеваемости в Российской Федерации (РФ) 20 813 слу-

чаев на 100 тыс. населения [1]. Дети до 17 лет переносят острые респираторные вирусные инфекции в 2,5—2,9 раза чаще, чем взрослые. Многообразные вирусные патогены вызывают схожую клиническую картину ОРВИ в виде катаральных проявлений со стороны верхних дыхательных путей при повышенной или нормаль-

ной температуре с развитием ринита, фарингита, ларингита и ларинготрахеита. Однако, наряду с высокой уязвимостью детей, ряд физиологических особенностей детского организма способствует вовлечению в воспалительный процесс нижних дыхательных путей с развитием бронхита, бронхиолита и пневмонии. У детей первых пяти лет жизни респираторные вирусы способствуют развитию внебольничных пневмоний в 50%, бронхиолита в 90% и обострений бронхиальной астмы в 85–95% случаев, а также могут приводить к летальному исходу [2–8].

В настоящее время в Российской Федерации основополагающей классификацией при работе, в том числе с инфекционными заболеваниями, является внедренная ВОЗ Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). На территории РФ действие МКБ-10 как единого нормативного документа для формирования системы учета и отчетности в системе здравоохранения было введено с 1 января 1999 года приказом Министерства здравоохранения № 170 от 1997 года [9]. ОРВИ относятся к классу X «Болезни органов дыхания», в котором выделяются следующие разделы: острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06); грипп и пневмония (J09–J18); другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей (J20–J22).

В этиологической структуре ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей, требующих оказания специализированной медицинской помощи, приводящих к тяжелому течению заболевания и летальному исходу, основное место отводится респираторно-синцитиальному вирусу, но немаловажное значение имеют также метапневмовирус и бокавирус. Из ежегодно циркулирующих вирусов эти вирусные патогены являются одними из основных в развитии тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) у детей [10–14].

Эпидемиологический надзор за циркуляцией вирусов гриппа и негриппозными вирусами, в частности респираторно-синцитиальным вирусом, вирусами парагриппа 1, 2, 3, 4 типов, коронавирусами (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), метапневмовирусом, риновирусом, аденовирусами групп В, С, Е и бокавирусом способствует проведению своевременной диагностики, преемственному подходу к терапии, однако не является доступным в ежедневной практике [15–16].

Цель работы: изучить клинические и лабораторные особенности острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации, отражающей выполненные методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследования назо-и/или орофарингеальных мазков на респираторные вирусы, взятые у 6777 детей в различные сроки от начала заболевания, которые были госпитализированы в клинику Детского научно-клинического центра инфек-

ционных болезней Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) в период 2015–2019 гг. Диагноз ОРВИ устанавливался на основании клинических проявлений с последующим молекулярно-биологическим подтверждением.

Объектом дальнейшего клинико-лабораторного анализа являлись 623 ребенка в возрасте от 1 месяца до 16 лет 11 месяцев 29 дней с подтвержденной вирусной этиологией заболевания. Выделено три группы детей: 1 группа — 384 пациента с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией; 2 группа — 142 пациента с метапневмовирусной инфекцией; 3 группа — 97 пациентов с бокавирусной инфекцией.

Стандартный протокол обследования детей с ОРВИ включал: клинический анализ крови, биохимический анализ (С-реактивный белок), общий анализ мочи, посев отделяемого из носа и ротоглотки на флору, консультация оториноларинголога. При наличии показаний назначалась рентгенограмма органов грудной клетки и придаточных пазух носа. Обследование проводилось с помощью рентгенодиагностической цифровой установки ГАММА (ООО «РенМедПром», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13402). Неинвазивное определение степени насыщения крови кислородом (сатурации; SpO₂ %) проводили пульсоксиметром LittleDoctor напальечный серии MD 300 C21C для (ЛИТЛ ДОКТОР ИНТЕРНЕШНЛ (С) Пти. Лтд., регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСЗ 2009/03850).

Выявление респираторных вирусов в назо- или орофарингеальных мазках проводили методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11258), которые обеспечивают выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот (НК) возбудителей ОРВИ: РНК респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus — hRSv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenza virus — hPiv), коронавирусов HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV OC43, HCoV HKU1 (human Coronavirus — hCov), метапневмовируса (human Metapneumovirus — hMpv), риновирусов (human Rhinovirus — hRv), а также ДНК аденовирусов групп В, С, Е (human Adenovirus В, С, Е — hAdv) и бокавирусов (human Bocavirus — hBov).

Математико-статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью модулей Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных StatSoft Statistica 7.0. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью непараметрического критерия χ^2 -Пирсона, либо точного критерия Фишера при ожидаемом числе наблюдений менее 10 хотя бы в 1 ячейке четырехпольной таблицы сопряженности. Нормальность распределения количественных признаков в выборке оценивалось с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности меж-

групповых различий применялся критерий Краскела-Уоллиса при несоответствии количественных данных нормальному закону распределения. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ежегодно в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России проводится от 1000 до 1500 исследований назо- или орофарингеальных мазков на нуклеиновые кислоты респираторных вирусов методом полимеразной цепной реакции у госпитализированных пациентов. Из 6777 исследований в 2015 году выполнено 1087, в 2016 г. — 1375, в 2017 г. — 1391, в 2018 г. — 1573 и в 2019 г. — 1351. Как видно при представленной таблицы 1, из года в год положительные результаты на нуклеиновые кислоты различных респираторных вирусов выявлялись у трети обследованных пациентов, что составляло от 23,3% до 30,6% исследованных мазков.

В дальнейшем была выделена группа пациентов с положительными результатами мазков из носа- и/или ротоглотки на НК респираторных вирусов в количестве 1863 человека. Был проведен анализ подтвержденных случаев вирусной природы острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей, госпитализированных с целью оказания специализированной медицинской помощи в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в период с 2015 по 2019 гг. по годам (рис. 1).

Как отражено на рисунке 1, доминирующую позицию занимают из года в год два вирусных патогена: респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и риновирус. С РС-вирусной инфекцией в клинические отделения Центра госпитализируется ежегодно от 28,8 до 48,6% детей. Не менее значима роль риновирусов, выявление которых в структуре ОРВИ у госпитализированных детей варьирует в пределах от 22,1 до 41,3%. Доля выявления остальных вирусов значительно меньше. Аденовирус является причиной заболевания в 14,5–18,9% случаев, парагрипп 1–4 типов — в 3,5–12,4% в зависимости от года. Метапневмовирус и бокавирус выявляются примерно с одинаковой частотой — 3,3–8,3% и 1,9–4,8%, соответственно. Коронавирусная инфек-

Частота выявления НК респираторных вирусов у госпитализированных детей %
The frequency of detection of NC respiratory viruses in hospitalized children %

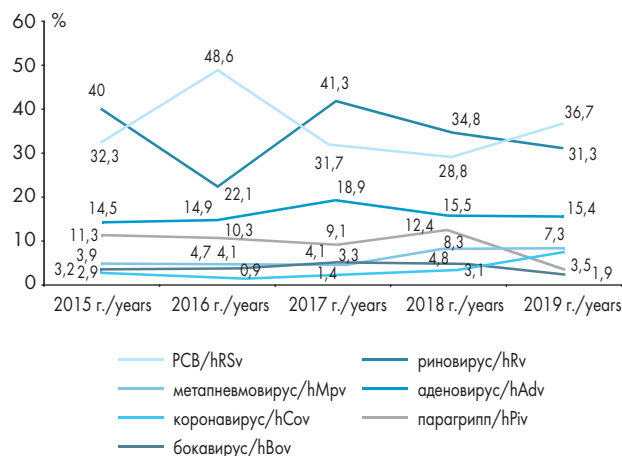


Рисунок 1. Структура выявляемых респираторных вирусов у детей, больных ОРВИ

Figure 1. Structure of detected respiratory viruses in children with ARVI

ция, вызванная сезонными вирусами HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV OC43, HCoV HKU1, выявлялась редко до 2018 г. и составляла 2,9–0,9–1,4% в 2015–2017 гг. соответственно, однако частота ее выявления выросла в 2018–2019 гг. до 3,1% и 7,3% случаев, соответственно, от общего количества этиологически подтвержденных ОРВИ.

Группа респираторных вирусных инфекций характеризуется воздушно-капельным путем передачи, острым течением, преимущественным поражением верхних дыхательных путей. Однако некоторые респираторные вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус могут приводить к поражению нижних дыхательных путей. Несмотря на низкую выявляемость метапневмо- и бокавирусов, значимость этих возбудителей не снижается, учитывая тяжесть вызываемой ими респираторной инфекции, в том числе с развитием бронхита, бронхиолита, пневмонии.

Учитывая данные особенности, нами проведен клинико-лабораторный анализ медицинских документов

Таблица 1. Количество исследований назо- или орофарингеальных мазков с верификацией вирусных патогенов методом ПЦР при ОРВИ
Table 1. Number of studies of naso- or oropharyngeal swabs with verification of viral pathogens by PCR in ARVI

Год/year	Всего исследований/ total studies	Положительные результаты мазков из носа- или ротоглотки на НК респираторных вирусов/ positive nasopharyngeal or oropharyngeal swabs for respiratory virus NK	
	абс./abs.	абс./abs.	%
2015	1087	290	26,7
2016	1375	321	23,3
2017	1391	419	30,1
2018	1573	420	26,7
2019	1351	413	30,6
Всего/total	6777	1863	27,5

Таблица 2. Частота поражения дыхательных путей в зависимости от локализации при ОРВИ различной этиологии
Table 2. The frequency of respiratory tract damage depending on localization in ARVI of various etiology

Группы/groups	Инфекция верхних дыхательных путей/ upper respiratory tract infection		Инфекция нижних дыхательных путей/ lower respiratory tract infection		Всего/ total
	абс./abs.	%	абс./abs.	%	
1 группа/1 group	23	6,0	361	94,0	384
2 группа/2 group	31	21,8	111	78,2	142
3 группа/3 group	25	25,8	72	74,2	97
Всего/total	79	12,7	544	87,3	623

Таблица 3. Частота и варианты поражения нижних дыхательных путей у детей в зависимости от этиологии
Table 3. The frequency and variants of lesions of the lower respiratory tract in children depending on the etiology

Клиническая форма/ clinical form	Этиология ОРВИ/etiology of ARVI						p
	1 группа/1 group		2 группа/2 group		3 группа/3 group		
	абс./abs.	%	абс./abs.	%	абс./abs.	%	
Бронхит/bronchitis	287	79,5	95	85,6	56	77,8	p = 0,30
Бронхиолит/bronchiolitis	38	10,5	0	0	2	2,8	p < 0,001
Пневмония/pneumonia	36	10,0	16	14,4	14	19,4	p = 0,057
Всего/total	361	100	111	100	72	100	

623 пациентов в возрасте от 1 месяца до 16 лет 11 месяцев 29 дней включительно с подтвержденными РСВ, метапневмовирусной и бокавирусной инфекциями. 1 группа — 384 пациента (61,6%) с РСВ-вирусной инфекцией; 2 группа — 142 человека (22,8%) с метапневмовирусной и 3 группа — 97 пациента (15,6%) с бокавирусной инфекциями. В клинической картине заболевания учитывались следующие симптомы: повышение температуры, катаральные проявления (ринорея, затруднение носового дыхания, кашель, осиплость голоса), признаки дыхательной недостаточности (цианоз, одышка, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании, вынужденное положение тела), перкуторные и аускультативные изменения в легких.

При анализе структуры поражения респираторного тракта на основании клинических проявлений было установлено достоверное доминирование поражения нижних дыхательных путей в 87,3% (n = 544) случаев по сравнению с развитием острой инфекции верхних дыхательных путей у (12,7%; n = 79) пациентов анализируемой группы при всех трех нозологических формах (p < 0,001) (табл. 2).

У пациентов с острой инфекцией верхних дыхательных путей выявляли проявления ринита, фарингита, тонзиллита. Наряду с этим в воспалительный процесс вовлекались ЛОР-органы с развитием синусита в 1 группе в 2,6% (n = 10) случаев, 2 и 3 группах — в 11,3% (n = 16) и в 5,2% (n = 5) случаев соответственно. Острый

средний отит достоверно чаще диагностировали во 2 и 3 группе — 25,4% (n = 36) и 22,7% (n = 22) соответственно, по сравнению с 1 группой — 13,3% (n = 51) (p < 0,05).

В проведенном нами исследовании в структуре поражения нижних дыхательных путей доминировали острые бронхиты в трех группах (табл. 3).

Острый бронхит выявляли у 80,5% (n = 438) больных с поражением нижних дыхательных путей. Существенных различий в частоте развития бронхита при всех трех инфекциях не установлено. При РСВ инфекции (РСВИ) бронхит выявляли в 79,5% (n = 287) случаев, при метапневмо- и бокавирусной инфекциях в 85,6% (n = 95) и 77,8% (n = 56) соответственно. Острый бронхиолит достоверно чаще диагностирован в 1 группе (10,5%, n = 38) (p < 0,001). При бокавирусной инфекции бронхиолит выявлен только у 2 детей и не диагностирован при метапневмовирусной инфекции.

Рентгенологически подтвержденная пневмония установлена у 19,4% (n = 14) наблюдаемых пациентов с бокавирусной инфекцией, что чаще, по сравнению с иными анализируемыми вирусными инфекциями. Внебольничная пневмония диагностирована у 14,4% (n = 16) при метапневмовирусной инфекции и только у 10,0% (n = 36) детей с РСВИ.

При анализируемых вирусных инфекциях заболевание осложнялось развитием бронхообструктивного синдрома (БОС) почти в половине случаев. У детей

Таблица 4. Показатели уровня лейкоцитов у детей с ОРВИ различной этиологии
Table 4. Indicators of the level of leukocytes in children with ARVI of various etiology

Группы по этиологии/ groups by etiology	Лейкоциты/leukocytes					
	< 4,0 x 10 ⁹ /л/л < 4,0 x 10 ⁹ /л		4,1—14,9 x 10 ⁹ /л/л 4,1—14,9 x 10 ⁹ /л		>15,0 x 10 ⁹ /л/л >15,0 x 10 ⁹ /л	
	абс./abs.	%	абс./abs.	%	абс./abs.	%
1 группа/1 group	5	1,3	325	84,6	54	14,1
2 группа/2 group	3	2,1	139	97,9	0	0
3 группа/3 group	1	1,0	80	82,5%	16	16,5

Таблица 5. Уровень С-реактивного белка при ОРВИ у детей
Table 5. The level of C-reactive protein in ARVI in children

Группы по этиологии/ groups by etiology	n	Me, мг/л	Q1—Q3, мг/л
1 группа/1 group	45	4,40	1,42 — 14,58
2 группа/2 group	71	9,70	2,90 — 18,70
3 группа/3 group	35	11,03	4,24 — 17,00

1 группы выявляли БОС в 43,8% ($n = 158$) случаев, 2 и 3 группы — у 38,7% ($n = 43$) и 45,8% ($n = 33$) пациентов соответственно. Острая дыхательная недостаточность (ОДН) развилась у 160 детей (29,4%) с ОРВИ. Поражение нижних дыхательных путей при бокавирусной инфекции сопровождалось развитием ОДН у 38,9% ($n = 28$) детей, при метапневмовирусной — у 27,9% ($n = 31$) и при РСВИ — у 28,0% ($n = 101$) пациентов.

Хотя патогенные и условно-патогенные бактерии являются важными этиологическими факторами внебольничной пневмонии, значительное количество поражений нижних дыхательных путей вызвано вирусами, либо непосредственно, либо в структуре сочетанной инфекции. В клинической практике при проведении дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной природы поражения нижних дыхательных путей при ОРВИ всегда возникают большие трудности. Нет четких клинических или рентгенологических данных, которые бы позволили ответить на этот вопрос. В связи с вышесказанным для выбора тактики ведения пациентов с ОРВИ требуется проводить комплексную оценку не только клинко-рентгенологических данных и результатов молекулярно-биологических исследований на респираторные вирусы, но и руководствоваться рядом лабораторных показателей, в том числе, количеством лейкоцитов и уровнем С-реактивного белка (СРБ), а при тяжелом заболевании оценивать значение прокальцитонина. Уровень лейкоцитов у детей < 10 x 10⁹/л, СРБ < 20 мг/л и прокальцитонин в сыворотке крови < 0,1 мкг/л с высокой вероятностью свидетельствуют о вирусном воспалительном процессе. Предполагать бактериальное поражение нижних дыхательных путей целесообразно при

количестве лейкоцитов у детей >15 x 10⁹/л или < 4 x 10⁹/л, уровне СРБ в сыворотке крови >45—60 мг/л и прокальцитонина >1 мкг/л [17—18].

При анализе уровня лейкоцитов установлено доминирование нормоцитоза у абсолютного большинства пациентов, что характеризует вирусный воспалительный процесс (табл. 4).

Количество лейкоцитов при РСВИ и бокавирусной инфекции были достоверно чаще повышены более 15,0 x 10⁹/л у 14,1% ($n = 54$) и 16,5% ($n = 16$) детей соответственно, чем при метапневмовирусной инфекции ($p < 0,001$). Лейкопения не была характерна для ОРВИ анализируемой этиологии и выявлялась только в единичных случаях без значимых различий в зависимости от этиологии.

Уровень СРБ оценивали медианой и интерквартильными размахами показателей вследствие их большой вариабельности. Установлено повышение СРБ более 45 мг/л только у единичных пациентов анализируемых групп. У большинства обследованных больных СРБ был меньше 20 мг/л, значимых различий между уровнем СРБ в зависимости от этиологии не установлено ($p = 0,13$) (табл. 5).

Заключение

Таким образом, острые респираторные вирусные инфекции сохраняют свою актуальность, особенно среди детского населения. Основными вирусными патогенами, которые выявляются у госпитализированных детей, являются респираторно-синцитиальный вирус и риновирус. В 80,5% случаев острый бронхит был связан с РСВ, метапневмовирусной и бокавирусной

инфекциями. Около половины случаев из них протекали с бронхообструктивным синдромом, а у 1/3 пациентов диагностирована острая дыхательная недостаточность. Острый бронхиолит достоверно чаще был характерен для РС-вирусной инфекции (10,5%; $p < 0,001$). От 10% до 19,4% случаев течение вирусных инфекций осложнялось развитием пневмонии, рентгенологически подтвержденной. Такие лабораторные показатели, как уровень лейкоцитов и СРБ позволили в большинстве случаев заподозрить вирусный генез поражения нижних дыхательных путей у пациентов с острыми респираторными заболеваниями.

Литература/References:

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021 г.:256.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka, 2021:256. (In Russ.)]
- Freymuth F, Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Lubin C, Vaudecane A, Guillois B, Gouarin S, Petitjean J, Lafaix-Delaire F, Brouard J. Bronchiolitis viruses. *Arch. Pediatr.* 2010 Aug; 17(8):1192–201. doi: 10.1016/j.arcped.2010.05.006.
- Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, Berardi R, Moretti C. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch. Dis. Child.* 2010 Jan; 95(1):35–41. doi: 10.1136/adc.2008.153361.
- Wong-Chew RM, Garcia-Leon ML, Noyola DE, Perez Gonzalez LF, Gaitan Meza J, Vilasenor-Sierra A, Martinez-Aguilar G, Rivera-Nunez VH, Newton-Sanchez OA, Firo-Reyes V, Del Rio-Almendarez CN, Gonzalez-Rodriguez AP, Ortiz-Garcia ER, Navarrete-Navarro S, Soria-Rodriguez C, Carrasco-Castillo A, Sanchez-Medina E, Lopez-Martinez I, Hernandez-Andrade T, Alpuche-Aranda CM, Santos-Preciado JI. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: a national multicenter study. *Int. J. Infect. Dis.* 2017 Sep; 62:32–38. doi: 10.1016/j.ijid.2017.06.020.
- Скачкова М.А., Попкова Н.И., Карпова Е.Г., Тарасенко Н.Ф., Корнеев В.Г., Харченко О.А. Заболеваемость и смертность детей с пневмонией в Оренбургской области. Оренбургский медицинский вестник. 2016; IV, 1(13):47–51.
[Skachkova M.A., Popkova N.I., Karpova E.G., Tarasenko N.F., Korneev V.G., Harchenko O.A. Morbidity and mortality in children with pneumonia in Orenburg region. *Orenburgskij Medicinskij Vestnik=Orenburg Medical Bulletin.* 2016; IV, 1(13):47–51. (In Russ.)]
- Naz R, Gul A, Javed U, Urooj A, Amin S, Fatima Z. Etiology of acute viral respiratory infections common in Pakistan: a review. *Rev. Med. Virol.* 2019 Mar; 29(2):e2024. doi: 10.1002/rmv.2024.
- Yen CY, Wu WT, Chang CY, Wong YC, Lai CC, Chan YJ, Wu KG, Hung MC. Viral etiologies of acute respiratory tract infections among hospitalized children — a comparison between single and multiple viral infections. *J Microbiol. Immunol. Infect.* 2019 Dec; 52(6):902–910. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.013.
- Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr. Rev.* 2014 Dec; 35(12):519–30. doi: 10.1542/pir.35-12-519.
- Приказ Минздрава РФ от 27.05.97 № 170 (ред. от 12.01.98) «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра».
[Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.97 № 170 (red. ot 12.01.98) «O perehode organov i uchrezhdenij zdavoohranenija Rossijskoj Federacii na Mezhdunarodnuju statisticheskuju klassifikaciju boleznej i problem, svjazannyh so zdorov'em X peresmotra» (In Russ.)]
- Korsun N, Angelova S, Trifonova I, Georgieva I, Voleva S, Tzotcheva I, Mileva S, Ivanov I, Tcherveniakova T, Perenovska P. Viral pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in children younger than 5 years of age in Bulgaria. *Braz. J Microbiol.* 2019 Jan; 50(1):117–125. doi: 10.1007/s42770-018-0033-2.
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017; 390: 946–58. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8).
- Horton KC, Dueger EL, Kandeel A, Abdallat M, El-Kholy A, Al-Awaidy S, Kohlani AH, Amer H, El-Khal AL, Said M, House B, Pimentel G, Talaat M. Viral etiology, seasonality and severity of hospitalized patients with severe acute respiratory infections in the Eastern Mediterranean Region, 2007–2014. *PLoS One.* 2017; 12(7):e0180954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180954>.
- Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, Simmonds P. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect. Dis.* 2006; 194(9):1283–90. <https://doi.org/10.1086/508219>.
- Becerra M, Fiestas V, Tantaleán J, Mallma G, Alvarado M, Gutiérrez V, Huaranga M, Rojas N. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas graves en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Rev. perú. med. exp. salud publica.* 2019; 36(2). Lima jun./set. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.4081>.
- Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. РМЖ. 2018. «Медицинское обозрение»; 1(II):99–103.
[Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view on treatment. *RMZh.* 2018. «Medicinskoe Obozrenie»=«Medical Review»; 1(II):99–103. (In Russ.)]
- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(1):74–98. doi: 10.1128/CMR.00032-09.
- Galvan JM, Rajas O, Aspa J. Revision sobre las infecciones no bacterianas del aparato respiratorio: neumonias viricas. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51(11):590–597. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.02.015.
- Алексеева Л.А., Бабаченко И.В., Григорьев С.Г., Бессонова Т.В., Макаренкова Е.В., Евдокимов К.В., Шарипова Е.В. Лабораторные критерии прогноза течения острых респираторных инфекций у детей. Медицинская технология. 2017:32–40.
[Aleksееva L.A., Babachenko I.V., Grigoriev S.G., Bessonova T.V., Makarenkova E.V., Evdokimov K.V., Sharipova E.V. Laboratory criteria for predicting the course of acute respiratory infections in children. *Meditinskaya Tekhnologiya=Medical Technology.* 2017:32–40. In Russ.]

Статья поступила 25.04.2022

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

Оценка влияния этиологического спектра герпесвирусов на системный и локальный иммунный ответ при энцефалитах у детей

Е. Ю. Скрипченко^{1,2}, Г. Ф. Железникова¹, Н. В. Скрипченко^{1,2}, Е. Ю. Горелик¹,
Н. Ф. Пульман¹, А. А. Вильниц^{1,2}, А. В. Астапова¹, В. Ю. Лобзин^{1,3}

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

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Герпесвирусы являются наиболее часто встречающимися этиологическими агентами энцефалитов у детей. Наибольшими патогенными свойствами для человека обладают: вирус простого герпеса 1, 2 типа, вирус варицелла зостер, вирус герпеса человека 6 типа и вирус Эпштейна-Барр, сочетанное инфицирование которыми, наряду с индивидуальными особенностями иммунного статуса пациента, может приводить к тяжелому течению и непредсказуемому исходу энцефалитов.

Материалы и методы. У 85 детей, переносящих энцефалиты в возрасте 10–18 лет, проводился клинико-неврологический мониторинг, этиологическая верификация инфекционных агентов в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методами ПЦР и ИФА. У пациентов, переносящих герпесвирусные энцефалиты, в крови определялись уровни провоспалительных цитокинов, интерлейкинов, хемокинов в острый период заболевания и через 10–14 дней.

Результаты. Выявлено снижение продукции ИФН-α и ИФН-γ, что является неблагоприятным фактором, пролонгирующим течение активной герпесвирусной инфекции.

Выводы. Цитокины следует рассматривать как один из прогностических факторов течения и исходов энцефалитов у детей, что позволит своевременно провести коррекцию тактики ведения пациента в каждом конкретном случае и улучшить исходы заболевания.

Ключевые слова: дети, герпесвирусы, энцефалиты, цитокины, прогноз

Evaluation of the influence of the etiological spectrum herpesviruses into systemic and local immune response in encephalitis in children

E. Yu. Skripchenko^{1,2}, G. F. Zheleznikova¹, N. V. Skripchenko^{1,2}, E. Yu. Gorelik¹,
N. F. Pullman¹, A. A. Vilnits^{1,2}, A. V. Astapova¹, V. Yu. Lobzin^{1,3}

¹Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation

Herpesviruses are the most common etiological agents of encephalitis in children. The most pathogenic properties for humans are: Herpes Simplex virus type 1, type 2, Varicella Zoster virus, Human Herpes virus type 6 and Epstein-Barr virus, combined infection with which, along with the individual characteristics of the patient's immune status, can lead to a severe course and unpredictable outcome encephalitis.

Materials and methods. Clinical and neurological monitoring, etiological verification of infectious agents in the blood and cerebrospinal fluid by PCR and ELISA methods were carried out in 85 children with encephalitis at the age of 10–18 years. In patients suffering from herpesvirus encephalitis, the levels of pro-inflammatory cytokines, interleukins, chemokines were determined in the blood during the acute period of the disease and after 10–14 days.

Results. A decrease in the production of IFN-α and IFN-γ was revealed, which is an unfavorable factor prolonging the course of an active herpes virus infection.

Conclusions. Cytokines should be considered as one of the prognostic factors for the course and outcomes of encephalitis in children, which will allow timely correction of patient management tactics in each specific case and improve the outcome of the disease.

Keywords: children, herpesviruses, encephalitis, cytokines, prognosis

Для цитирования: Е.Ю. Скрипченко, Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю., Пульман Н.Ф., Вильниц А.А., Астапова А.В., Лобзин В.Ю. Оценка влияния этиологического спектра герпесвирусов на системный и локальный иммунный ответ при энцефалитах у детей. Детские инфекции. 2022; 21(2):11-15.

doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-11-15

For citation: E.Yu. Skripchenko, G.F. Zheleznikova, N.V. Skripchenko, E.Yu. Gorelik, N.F. Pullman, A.A. Vilnits, A.V. Astapova, V.Yu. Lobzin. Evaluation of the influence of the etiological spectrum herpesviruses into systemic and local immune response in encephalitis in children. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):11-15.

doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-11-15

Информация об авторах:

Скрипченко Елена Юрьевна (Skripchenko E., MD), д.м.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; wwave@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Железникова Галина Федоровна (Zheleznikova G., MD), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Санкт-Петербург, РФ; zheleznikova.galina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Скрипченко Наталья Викторовна (Skripchenko N., MD), заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, РФ; snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Горелик Евгений Юрьевич (Gorelik E., PhD), к.м.н., старший научный сотрудник, и/о заведующего научно-исследовательским отделом нейроинфек-

ций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; e.gorelik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Пульман Надежда Федоровна (Pulman N., PhD), к.м.н., заведующая отделением нейрореабилитации ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; pulmannf43@gmail.com

Вильниц Алла Ароновна (Vilnitz A., MD), д.м.н., заведующий научным отделом терапии неотложных состояний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; vilnitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Астапова Анна Владимировна (Astarova A., PhD), к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; anna-syrovcev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Лобзин Владимир Юрьевич (Lobzin V., MD), д.м.н., профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ; vladimirlobzin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Роль инфекционных агентов в развитии органического поражения нервной системы у детей при энцефалитах доказана. Однако, до сих пор до конца не установлен патобиохимический механизм, определяющий исходы заболевания. В литературе встречаются подчас противоречивые данные о влиянии только свойств возбудителей или только состояния иммунной системы ребенка [1, 2]. Известно, что герпесвирусы являются наиболее частыми возбудителями энцефалитов у детей различного возраста [3, 4]. Вирус варицеллы зостер, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1, 2 типов, вирус герпеса человека 6 типа за счет своих сильных патогенных свойств способны максимально поражать нервную систему, приводя к выраженным достаточно стойким нарушениям со стороны нервной системы, тогда как цитомегаловирус обладает доказано меньшими патогенными свойствами [3, 4]. Особенности каждого герпесвируса будут оказывать различное влияние на иммунную систему каждого конкретного индивидуума в конкретных условиях. В мировой литературе, например, есть сведения о системном иммунном ответе при герпесвирусных инфекциях и о влиянии уровня интерферона-гамма (ИФН-γ) на течение ветряной оспы в виду того, что данный интерферон является наиболее ранним маркером врожденного иммунитета, который вырабатывается натуральными киллерами [3, 4]. Установлено, что системный иммунный ответ в виде повышенного синтеза ИФН-γ у пациентов, переносящих ветряночный энцефалит, с течением времени сменяется преобладанием локального иммунного ответа в виде повышенной продукции специфических анти-варицеллы зостер антител (CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов). Известно, что при интратекальном поражении головного мозга инфекционными агентами происходит реализация врожденного иммунного ответа посредством Toll-подобных рецепторов на поверхности резидентных клеток за счет выработки маркера локального иммунного ответа — интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), ИФН I и II типа путем синтеза противовирусных белков в нейронах и астроцитах [5, 6]. Помимо указанных веществ, продуцируются хемокин интерлейкин 8 (CXCL8) (ИЛ-8), контролирующей миграцию иммунных клеток в ЦНС, противовоспалительный цито-

кин интерлейкин 10 (ИЛ-10) [6, 7, 8, 9]. Оценка характера системного и локального иммунного ответа в зависимости от спектра герпесвирусов позволит сделать выводы о том, какую терапевтическую тактику необходимо выбрать в каждом конкретном случае для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания.

В связи с этим, **целью** работы было: оценить состояние системного и локального иммунного ответа при герпесвирусных энцефалитах у детей.

Задачи: оценить состояние системного и локального иммунного ответа у детей в зависимости от этиологического спектра и уточнить значение герпесвирусов в формировании особенностей течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Под сплошным наблюдением находилось 85 детей, переносящих энцефалиты в возрасте 10—18 лет, госпитализированных в клинику ФГБУ ДНК ЦИБ ФМБА России. Критериями включения являлись: возраст пациента (10—18 лет на момент дебюта заболевания) и наличие диагноза «энцефалит». Всем детям проводился клинико-неврологический мониторинг, этиологическая верификация инфекционных агентов в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методами ПЦР и ИФА. У пациентов, переносящих герпесвирусные энцефалиты, в крови определялись уровни провоспалительных цитокинов (интерфероны (ИФН): ИФН-α, ИФН-β, ИФН-γ, ФНО-α), интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1β, ИЛ-6, хемокины: ИЛ-8 (CXCL8) и противовоспалительный цитокин ИЛ-10 (CXCL10), в острый период заболевания и в динамике — через 10—14 дней. Для уточнения роли цитокинов в развитии заболевания была сформирована контрольная группа пациентов (n = 10), включавшая пациентов 10—18 лет, госпитализированных для обследования с различными расстройствами вегетативной нервной системы, у которых в дальнейшем была исключена нейроинфекция.

Статистический анализ первичных данных проведен с помощью описательной, сравнительной параметрической, непараметрической и многофакторной статистики. Т-критерий Стьюдента применялся для нормально распределенных параметров, в случае

распределения отличного от нормального применялся тест Манна-Уитни. Наличие корреляционной связи между явлениями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона. Величина $p < 0,05$ рассматривалась как статистически достоверная.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных данных было установлено, что острое течение энцефалитов имело место у 92,9% пациентов ($n = 79$), затяжное — у 5,9% пациентов ($n = 5$), хроническое — у одного пациента (1,2%). Среди всех этиологических агентов у большинства пациентов (57,6%) обнаруживались в крови и цереброспинальной жидкости герпесвирусы, что свидетельствует о преобладающей роли данных инфекционных агентов в развитии энцефалитов у де-

тей. Обращало на себя внимание, что у пациентов с затяжным и хроническим течением во всех случаях имела место сочетанная герпесвирусная инфекция, включающая 3 и более герпесвирусов. У 71,4% больных с острым течением имел место ветряночный энцефалит. При анализе иммунного статуса пациентов, переносивших герпесвирусный энцефалит как моно-, так и сочетанной этиологии, были выявлены некоторые закономерности. Так, у пациентов, переносивших ветряночные энцефалиты, отмечалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 в крови на 2й неделе заболевания (табл. 1).

Достоверно было установлено, что системный ответ цитокинов у пациентов, переносивших герпесвирусные энцефалиты, характеризовался незначительным повышением уровня ИЛ-1 β в сочетании с ростом

Таблица 1. Сравнительная характеристика уровня цитокинов у детей с герпесвирусными энцефалитами в динамике заболевания в зависимости от этиологического спектра (А- 1-я неделя, Б- 2-я неделя) ($n = 49$)

Table 1. Comparative characteristics of the level of cytokines in children with herpesvirus encephalitis in the dynamics of the disease, depending on the etiological spectrum (A-1st week, B-2nd week) ($n = 49$)

Этиология/ Цитокины пг/мл		ВВЗ, $n = 15$	ВВЗ + ВЭБ + ВПГ + ЦМВ, $n = 20$	ВПГ + ВГЧ6 + ВЭБ, $n = 14$	Норма, $n = 10$	$P1 < 0,05$
ИЛ-1 β	А	207 $\pm$ 47,9	178,4 $\pm$ 42,1	170,1 $\pm$ 59,9	136 $\pm$ 26	—
	Б	371 $\pm$ 54,9*	216,1 $\pm$ 38,3	177,6 $\pm$ 64,1		1—2,3
P2		—	—	—		
ИЛ-8	А	175,4 $\pm$ 57,9*	208,6 $\pm$ 46,5*	236 $\pm$ 52,5*	50 $\pm$ 9	—
	Б	237 $\pm$ 74*	285 $\pm$ 50,1*	314,3 $\pm$ 66,5		—
P2		—	—	—		
ИЛ-6	А	16,7 $\pm$ 12,4	13,5 $\pm$ 4,5*	10,5 $\pm$ 5,1*	48 $\pm$ 10	—
	Б	171 $\pm$ 101	161 $\pm$ 61,1	163,1 $\pm$ 94,2		—
P2		< 0,05	< 0,05	< 0,05		
ИЛ-4	А	2,3 $\pm$ 2	2,1 $\pm$ 1,9	1,7 $\pm$ 1,3*	8,9 $\pm$ 3,1	—
	Б	9,5 $\pm$ 4,6	7,3 $\pm$ 1,5	6,1 $\pm$ 2,1		—
P2			< 0,05			
ИЛ-10	А	9,1 $\pm$ 7,3	11,3 $\pm$ 2,4	7,5 $\pm$ 1,6	7,5 $\pm$ 1,3	—
	Б	22,4 $\pm$ 11,3	26,2 $\pm$ 1,8*	36,7 $\pm$ 4,3*		—
P2		—	—	< 0,05		
ИНФ- α	А	47,8 $\pm$ 23,8*	52,4 $\pm$ 19,7*	17,3 $\pm$ 9,5	11,1 $\pm$ 7,0	—
	Б	82,9 $\pm$ 27,7	93,6 $\pm$ 17,4	49 $\pm$ 12,2		—
P2		—	< 0,05	—		
ИНФ- γ	А	83 $\pm$ 27,4	64,1 $\pm$ 28,7	31,1 $\pm$ 22,5	26 $\pm$ 7,9	—
	Б	564 $\pm$ 231*	112 $\pm$ 48,1	131 $\pm$ 63		1—2
P2		< 0,05	< 0,05	< 0,05		

* — достоверное отличие от нормы ($P < 0,05$), P1 — достоверность различий между подгруппами, P2 — достоверность между исследованиями в динамике (А и Б), «—» — отсутствие достоверных различий между подгруппами

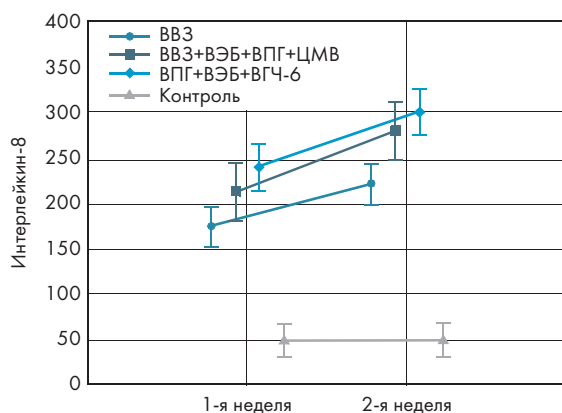


Рисунок 1. Динамика уровней ИЛ-1β и ИЛ-8 (пг/мл) в крови пациентов, переносящих герпесвирусные энцефалиты (в зависимости от этиологического спектра)
Figure 1. Dynamics of IL-1β and IL-8 levels in the blood of patients suffering from herpesvirus encephalitis (depending on the etiological spectrum)

уровня хемокина ИЛ-8 в 3–4 раза (по средним значениям). Причем, различий между группами пациентов с моно или сочетанной герпесвирусной инфекции установлено не было (рис. 1).

Обращало на себя внимание, что уровень ИЛ-6 у детей с герпесвирусными энцефалитами различной этиологии в 10 раз превышал данный показатель по сравнению с контрольной группой в динамике заболевания (на 2-й неделе) (рис. 2).

При изучении динамики уровней ИФН-2α и ИФН-γ у всех пациентов, переносивших герпесвирусные энцефалиты, были отмечены определенные закономерности, которые были наиболее выражены у пациентов с ветряночными энцефалитами. У пациентов с сочетанной варицелла зостер + вирус герпеса человека 6 типа инфекцией в остром периоде заболевания (1-я неделя) имело место снижение уровней как ИФН-α, так и ИФН-γ, тогда как у пациентов, переносивших моно ВЗВ-энцефалит и энцефалит, вызванный

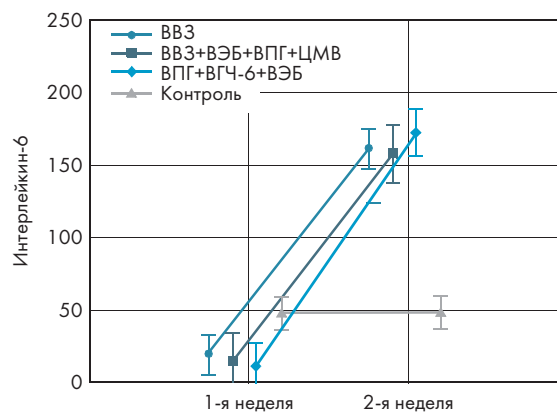


Рисунок 2. Динамика уровня ИЛ-6 (пг/мл) в крови пациентов с герпесвирусными энцефалитами (в зависимости от этиологического спектра)
Figure 2. Dynamics of the level of IL-6 in the blood of patients with herpesvirus encephalitis (depending on the etiological spectrum)

ВПГ + ВГЧ6 + ВЭБ, уровни ИФН-α и ИФН-γ значительно увеличивались только ко 2-й неделе заболевания (рис. 3).

У всех пациентов с герпесвирусными энцефалитами отмечалось снижение в крови противовоспалительного цитокина ИЛ-4 или нормальный уровень ИЛ-10 на 1й неделе заболевания и увеличение их уровней ко 2-й неделе заболевания.

Известно, что герпесвирусы способны подавлять иммунный ответ через влияние на систему регуляторных цитокинов, поскольку все вирусы этой группы модулируют ответ суперсемейства ИФН, важнейших медиаторов защитных воспалительных реакций и регуляторов локального адаптивного иммунитета [3, 7]. К примеру, цитомегаловирусная инфекция изолирует клетку от поступления сигналов со стороны иммунной системы хозяина, нарушая функцию рецепторов ИФН-α I типа (TNF RI 55kDa). В норме через этот рецептор ИФН-α активирует в клетке широкий спектр

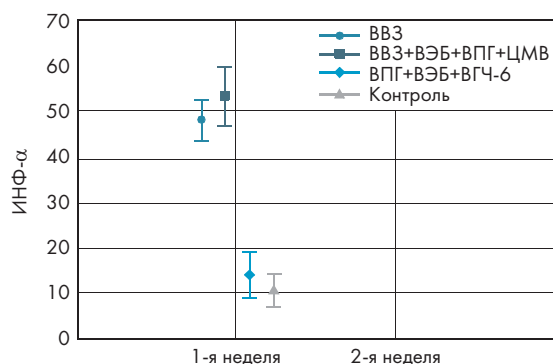
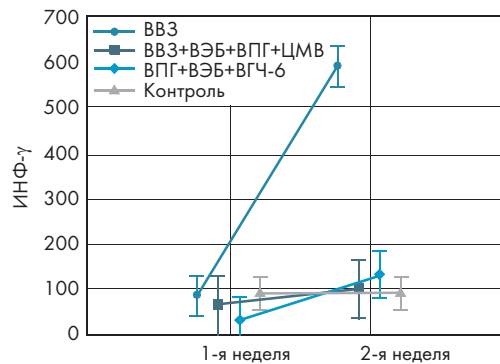


Рисунок 3. Динамика уровней ИФН-α и ИФН-γ в крови пациентов с герпесвирусными энцефалитами (в зависимости от этиологического спектра)
Figure 3. Dynamics of the levels of IFN-α and IFN-γ in the blood of patients with herpesvirus encephalitis (depending on the etiological spectrum)



ответов, в том числе противовирусный. Инфицирование герпесвирусами моноцитарных клеточных культур ведет к перемещению рецептора TNFRI с поверхности клеток, что зависит от продуктов ранних генов вируса [1, 5, 6, 7, 10]. В то же время, многие вирусы способны блокировать ответ системы интерферонов, подавляя их продукцию или блокируя их эффекты [5, 10].

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что изменение уровней как про-, так и противовоспалительных цитокинов у детей при герпесвирусных энцефалитах является надежным прогностическим маркером для оценки характера течения заболевания. Выявленное нарастание в динамике уровня продукции основного маркера врожденного иммунитета — ИЛ-6 в крови детей, переносящих герпесвирусные энцефалиты, может являться одним из ключевых прогностических маркеров развития затяжного течения заболевания. Наличие сочетанной герпесвирусной инфекции у детей с энцефалитами ассоциировано с недостаточной продукцией основных компонентов противовирусного ответа — ИФН-α и ИФН-γ, что, в сочетании с недостаточностью продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 в остром периоде энцефалита может способствовать дальнейшему развитию воспалительного процесса в ЦНС. Это подтверждалось данными обследования пациентов с хроническим течением герпесвирусного энцефалита. Кроме того, следует отметить, что в ряде случаев сочетанной герпесвирусной инфекции, вероятно, имела место модуляция ответа цитокинов, что являлось фактором, смягчающим эффект в случаях сочетанной ВПГ + ВГЧ-6 + ВЭБ инфекции, тогда как при наличии еще и ВВЗ, не исключено, что происходит синергизм.

Заключение

Проведенное исследование показало важное патогенетическое значение сочетанных герпесвирусных инфекций у детей с энцефалитами, определяющих характер течения заболевания. Особое значение имеет состояние системного иммунитета пациентов, а именно склонность к снижению продукции ИФН-α и ИФН-γ, что является неблагоприятным фактором, пролонгирующим течение активной герпесвирусной инфекции. В этой связи, цитокины следует рассматривать как один из факторов прогноза течения и исходов энцефалитов у детей. Инфицирование одновременно различными герпесвирусами, в частности,

такими, как ВВЗ + ВГЧ-6 + ВЭБ, является крайне неблагоприятным фактором, в виду характерных именно для данных герпесвирусов иммуносупрессивных свойств.

На основании полученных данных, можно сделать вывод о том, что в случаях обнаружения у пациентов с энцефалитом одновременно таких герпесвирусов, как ВВЗ + ВГЧ-6 + ВЭБ, необходимо своевременно проводить коррекцию тактики ведения, добавляя к этиотропной терапии препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами, для предупреждения усугубления иммуносупрессии и оптимизации течения заболевания.

Литература/References:

1. Malavige G., Jones L., Kamaladasa S. et al. Viral load, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLoS One*. 2008; 3(11): e3789
2. Karadag O., Kara A., Celik M. et al. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2013; 17(15): 2032–2039.
3. Benedict C., Ware C. Virus targeting of the tumor necrosis factor superfamily. *Virology*. 2001; 289(1):1–5.
4. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ. Российский иммунологический журнал. 2013; 7(1):35–48. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Y. Virus varicella-zoster and immune response. *Russian Immunological Journal*. 2013; 7(1):35–48. (In Russ.)]
5. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. и др. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей. Инфекции и иммунитет. 2015; 5(1): 79–83. [Zheleznikova G.F., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V. et al. Clinical meaning of serum cytokines in children with chicken-pox. *Infectii and Immunitet*. 2015; 5(1): 79–83. (In Russ.)]
6. Cochrane C.G., Koffler D. Immune complexes disease in experimental animals and man. *Adv. Immunol*. 2006; 16:185–264.
7. Lafon M., Megret F., Lafage M., Prehaud C. The innate immune facet of brain: human neurons express TLR-3 and sense viral dsRNA. *J. Mol. Neurosci*. 2006; 29(3):185–194.
8. Yang M., Min K., Joe E. J. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. *Neurosci. Res*. 2007; 85(11):2298–2305.
9. Железникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина. Вопросы вирусологии. 2007; 6:4–10. [Zheleznikova G.F. Viral influence on cytokine system of patient. *Voprosy Virusologii*. 2007; 6: 4–10 (In Russ.)]
10. Cusick M., Libbey J., Fujinami R. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2013; 25(4): 496–501.

Статья поступила 19.04.22

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-иммунологическая характеристика оппортунистических инфекций у детей при естественном течении ВИЧ-инфекции с учетом пути инфицирования

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. М. СИМОВАНЬЯН

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования — совершенствование диагностики и прогнозирования оппортунистических инфекций у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным и парентеральным путями, с учетом динамики клинических и иммунологических показателей.

Материалы и методы. Проведено клиническое и лабораторное обследование 192 детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем (91; группа I), парентеральным путем в грудном возрасте (44; группа II) и в возрасте старше одного года (57; группа III). Результаты. В группе I наблюдалось быстрое развитие иммуносупрессии: умеренный иммунодефицит диагностирован в возрасте Ме 4 (ИКИ 2–10) мес., выраженный иммунодефицит — Ме 11 (ИКИ 6–24,5) мес., тяжелый иммунодефицит — Ме 23 (ИКИ 11–56) мес. Клиническая манифестация оппортунистических инфекций происходила в первые три года жизни при относительно высоком содержании CD4-лимфоцитов. Наиболее высокий показатель относительной инцидентности имели локализованные бактериальные инфекции (Ме 27,5; ИКИ 21,9–34,1 / 100 ЧЛН), кандидоз (Ме 14,1; ИКИ 10,2–18,9 / 100 ЧЛН) и генерализованные инфекции (Ме 5,2; ИКИ 2,9–8,5 / 100 ЧЛН). В группе II отмечались более медленное прогрессирование иммуносупрессии (в течение одного — семи лет), присоединение оппортунистических инфекций при более низком содержании CD4-лимфоцитов, в сроки от одного до девяти лет, высокая относительная инцидентность инфекции простого герпеса (Ме 12,9; ИКИ 7,8–14,9 / 100 ЧЛН), опоясывающего герпеса (Ме 3; ИКИ 1,5–5,4 / 100 ЧЛН) и пневмоцистоза (Ме 3,8; ИКИ 2,1–6,4 / 100 ЧЛН). В группе III отмечались медленное прогрессирование иммуносупрессии (в течение одного — восьми лет), развитие оппортунистических инфекций при низком содержании CD4-лимфоцитов, в сроки от двух до десяти лет, более редкая манифестация большинства заболеваний.

Заключение. Указанные закономерности следует учитывать при планировании диагностических, лечебных и профилактических мероприятий у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом пути и возраста в момент инфицирования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, оппортунистические инфекции

Clinical and immunological characteristics of opportunistic infections in children with the natural course of HIV infection, taking into account the route of infection

V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

The purpose of the study is to improve the diagnosis and prognosis of opportunistic infections in children infected with HIV by vertical and parenteral routes, taking into account the dynamics of clinical and immunological parameters.

Research methods. Clinical and laboratory examinations were carried out in 192 children infected with HIV by the vertical route (91; group I), parenteral route in infancy (44; group II) and over the age of one year (57; group III).

Research results. In group I, a rapid development of immunosuppression was observed: mild immunodeficiency was diagnosed at the age of Me 4 (IQI 2–10) months, advanced immunodeficiency — Me 11 (IQI 6–24.5) months, severe immunodeficiency — Me 23 (IQI 11–56) months. Clinical manifestation of opportunistic infections occurred in the first three years of life with a relatively high content of CD4-lymphocytes. Localized bacterial infections (Me 27.5; IQI 21.9–34.1 / 100 MYO), candidiasis (Me 14.1; IQI 10.2–18.9 / 100 MYO) and generalized infections (Me 5.2; IQI 2.9–8.5 / 100 MYO) had the highest relative incidence rate. In group II, there was a slower progression of immunosuppression (within one to seven years), the addition of opportunistic infections with a lower content of CD4-lymphocytes, in terms of one to nine years, a high relative incidence of herpes simplex infection (Me 12.9; IQI 7.8–14.9 / 100 MYO), herpes zoster (Me 3; IQI 1.5–5.4 / 100 MYO) and pneumocystosis (Me 3.8; IQI 2.1–6.4 / 100 MYO). In group III, there was a slow progression of immunosuppression (within one to eight years), the development of opportunistic infections with a low content of CD4-lymphocytes, in terms of two to ten years, a rarer manifestation of most diseases.

Conclusion. These patterns should be taken into account when planning diagnostic, therapeutic and preventive measures in children with HIV infection, taking into account the path and age at the time of infection.

Keywords: HIV infection, children, opportunistic infections

Для цитирования: В.Б. Денисенко, Э.М. Симованьян. Клинико-иммунологическая характеристика оппортунистических инфекций у детей при естественном течении ВИЧ-инфекции с учетом пути инфицирования. Детские инфекции. 2022; 21(2):16–22. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-16-22

For citation: V.B. Denisenko, E.M. Simovanyan. Clinical and immunological characteristics of opportunistic infections in children with the natural course of HIV infection, taking into account the route of infection. Detskije Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):16–22. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-16-22

Информация об авторах:

Денисенко Валентин Борисович (Denisenko V., PhD), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону; dvalentinb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9499-1316>

Симованьян Эмма Мкртичевна (Simovanyan E., MD), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону; emmasim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3207-4499>

В настоящее время продолжается распространение ВИЧ-инфекции (ВИЧ-И) среди детского населения нашей страны [1]. Доминирующим является вертикальный путь передачи вируса, однако регистрируются случаи инфицирования детей и подростков парентеральным и половым путями [2]. Установлено, что в основе патогенеза

ВИЧ-И лежит поражение вирусом Т-хелперов (CD4-лимфоцитов), что влечет запуск прямых и опосредованных иммунопатогенетических механизмов, приводящих, в конечном итоге, к формированию тяжелого иммунодефицитного состояния [3]. В результате развития иммуносупрессии не только усиливается размножение ВИЧ,

но и происходит утрата способности иммунной системы контролировать репликацию других инфекционных агентов, что ведет к присоединению оппортунистических инфекций бактериальной, вирусной, грибковой и протозойной этиологии [4]. Оппортунистические инфекции играют ведущую роль в формировании симптоматики поздних стадий ВИЧ-И, усиливают иммуносупрессию, стимулируют репликацию ВИЧ и, таким образом, определяют неблагоприятный прогноз заболевания [5].

Известно, что ребенок рождается с незрелой иммунной системой, и в постнатальном периоде происходит ее непрерывное созревание [6]. В связи с этим можно полагать, что с учетом пути и возраста в момент инфицирования ВИЧ у детей имеют место особенности этиологической структуры и сроков присоединения оппортунистических инфекций. Изучение клинико-иммунологических характеристик оппортунистических инфекций в динамике ВИЧ-И у детей представляется весьма перспективным в плане совершенствования их диагностики, лечения и профилактики. Актуальность этой проблемы еще больше возросла в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, поскольку было показано неблагоприятное влияние этой инфекции на прогрессирование иммунологических нарушений [7].

Цель исследования — совершенствование диагностики и прогнозирования оппортунистических инфекций у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным и парентеральными путями, с учетом динамики клинических и иммунологических показателей.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 192 ребенка с ВИЧ-И, инфицированных вертикальным путем и парентеральными путями в нозокомиальных очагах. В группу I вошли 91 чел., инфицированных ВИЧ вертикальным путем, в группу II — 44 пациента, инфицированных парентеральным путем в грудном возрасте, в группу III — 57 больных, инфицированных парентеральным путем в возрасте старше одного года жизни. Лабораторную верификацию диагноза ВИЧ-И у пациентов группы I осуществляли по результатам двух положительных результатов обследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление провирусной ДНК ВИЧ (тест-системы «Амплисенс», Россия) в возрасте 6 нед. и 4—6 мес. Диагноз ВИЧ-И пациентам групп II и III подтверждали обнаружением суммарных антител против ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА, тест-системы «Вектор-Бест», Россия) с последующей детекцией антител к отдельным белкам и гликопротеинам вируса методом иммуноблота (тест-системы «Амплисенс», Россия).

У больных группы I наблюдение начинали с момента рождения, в группах II и III — с момента инфицирования ВИЧ, которое определяли по результатам эпидеми-

ологического расследования. Наблюдение у пациентов всех групп заканчивали в момент начала антиретровирусной терапии или летального исхода. В группе I летальный исход служил конечной точкой наблюдения у 9 пациентов (9,9%), начало антиретровирусной терапии — у 82 больных (90,1%). Длительность наблюдения составила от 6 до 72 (медиана Ме 29, интерквартильный интервал ИКИ 14—60) мес., количество человеко-лет наблюдения (ЧЛН) — 305. В группе II летальный исход являлся конечной точкой наблюдения у 22 пациентов (50%), начало антиретровирусной терапии — у 22 больных (50%). Продолжительность наблюдения составила от 12 до 204 (Ме 114, ИКИ 62—132) мес., количество ЧЛН — 365. В группе III летальный исход служил конечной точкой исследования у 19 детей (33,3%), начало антиретровирусной терапии — у 38 больных (66,7%). Наблюдение за детьми продолжалось от 36 до 205 (Ме 120, ИКИ 104—144) мес., количество ЧЛН составило 681.

Клинико-лабораторное обследование осуществляли один раз в три месяца. Клинические методы включали анализ данных анамнеза, медицинской документации, осмотр пациента. Проводили параклиническое обследование — общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, анализ ликворограммы. По показаниям применяли рентгенографию органов грудной клетки, параназальных синусов, электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости, компьютерную томографию, ядерно-магнитный резонанс. Для лабораторной диагностики оппортунистических инфекций использовали прямую детекцию возбудителей бактериологическим, микологическим методами, выявление генетического материала возбудителей в биологических материалах методом ПЦР (тест-системы «Амплисенс», Россия). Антитела к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусу, токсоплазмам исследовали методом ИФА (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Применяли цитологический метод — обнаружение клеток-цитомегалов в моче и слюне. У умерших детей изучали данные патологоанатомического исследования.

Количество CD4-лимфоцитов в крови определяли в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция) с регистрацией результатов на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция). Степень иммуносупрессии определяли согласно классификации ВОЗ [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ «R» (Ver. 4.0.5). В связи с тем, что ряды абсолютных показателей не подчинялись нормальному распределению ($P < 0,05$ по критерию Шапиро-Уилка), для их описания использовали показатели Ме и ИКИ. Для оценки достовернос-

ти различий относительных показателей использовали точный тест Фишера, абсолютных показателей — критерий Манна-Уитни. Применяли двусторонние варианты статистических тестов. Относительную инцидентность (ОИ) оппортунистических инфекций, ее 95% доверительный интервал (95% ДИ) и достоверность различий

показателей по точному тесту Фишера определяли с помощью программы «OpenEpi» (Ver. 3.01). Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клинико-лабораторное обследование показало, что у пациентов всех групп наиболее часто присо-

Таблица 1. Частота оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией с учета пути и возраста инфицирования ВИЧ

Table 1. The frequency of opportunistic infections in children with HIV infection, taking into account the path and age at the time of HIV infection

Оппортунистические инфекции Opportunistic infections	Группа I Group I		Группа II Group II		Группа III Group III	
	n	%	n	%	n	%
Локализованные инфекции: Localized infections:						
Бактериальные инфекции/ Bacterial infections	84	92,3	44	100	57	100
Туберкулез/Tuberculosis	6	6,6	3	6,8	4	7
Инфекция простого герпеса/Herpes simplex infection	27	29,7	40	90,9	46	80,7
Цитомегаловирусная инфекция/Cytomegalovirus infection	28	30,8	32	72,7	37	64,9
Опоясывающий герпес/Herpes zoster	3	3,3	11	25	10	17,5
Папилломавирусная инфекция/Papillomavirus infection	5	5,5	3	6,8	6	10,5
Кандидоз/Candidiasis	43	47,3	38	86,4	51	89,4
Пневмоцистоз /Pneumocystosis	8	8,8	14	31,8	13	22,8
Генерализованные инфекции/Generalized infections	16	17,6	16	36,4	14	24,6

Таблица 2. Относительная инцидентность оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом пути и возраста инфицирования ВИЧ, на 100 ЧЛН

Table 2. Relative incidence of opportunistic infections in children with HIV infection, taking into account the path and age at the time of HIV infection, per 100 MYO

Оппортунистические инфекции Opportunistic infections	Группа I, Ме (ИКИ) Group I, Ме (IQI)	P1 P1	Группа II, Ме (ИКИ) Group II, Ме (IQI)	P2 P2	Группа III, Ме (ИКИ) Group III, Ме (IQI)
Локализованные инфекции/Localized infections:					
Бактериальные инфекции/ Bacterial infections	27,5 (21,9—34,1)	< 0,001	12,1 (8,7—16,2)	0,043	8,3 (6,3—10,8)
Туберкулез/ Tuberculosis	1,9 (0,7—4,2)	0,075	0,3 (0,03—1,5)	0,430	0,6 (0,1—1,5)
Инфекция простого герпеса/ Herpes simplex infection	8,8 (5,8—12,9)	0,046	12,9 (7,8—14,9)	0,017	6,7 (4,9—9,1)
Цитомегаловирусная инфекция/ Cytomegalovirus infection	9,2 (6,1—13,3)	0,463	8,7 (5,9—12,4)	0,032	5,4 (3,8—7,4)
Опоясывающий герпес/ Herpes zoster	0,3 (0,04—1,8)	< 0,001	3 (1,5—5,4)	0,046	1,4 (0,7—2,7)
Папилломавирусная инфекция/ Papillomavirus infection	1,6 (0,5—3,6)	0,540	0,8 (0,2—2,4)	0,611	0,8 (0,3—1,9)
Кандидоз/ Candidiasis	14,1 (10,2—18,9)	0,029	10,4 (7,3—14,3)	0,007	7,4 (5,5—9,8)
Пневмоцистоз / Pneumocystosis	2,6 (1,8—3,6)	0,042	3,8 (2,1—6,4)	0,032	2,9 (1,1—3,2)
Генерализованные инфекции/ Generalized infections	5,2 (2,9—8,5)	0,036	3,3 (2,5—7,1)	0,029	2 (1,1—3,4)

P1 — достоверность различий показателей у больных группы I и группы II. P2 — достоверность различий показателей у больных группы II и группы III

Таблица 3. Сроки клинической манифестации оппортунистических инфекций с учетом пути и возраста инфицирования ВИЧ, в мес.
Table 3. Terms of clinical manifestation of opportunistic infections, taking into account the path and age of HIV infection, in months

Оппортунистические инфекции/ Opportunistic infections	Возраст в момент клинической манифестации у детей группы I, Ме (ИКИ)/ Age at the time of clinical manifestation in children of group I, Me (IQI)	Срок клинической манифестации от момента инфицирования ВИЧ у детей группы II, Ме (ИКИ)/ The period of clinical manifestation from the moment of HIV infection in children of group II, Me (IQI)	P	Срок клинической манифестации от момента инфицирования ВИЧ у детей группы III, Ме (ИКИ)/ The period of clinical manifestation from the moment of HIV infection in children of group III, Me (IQI)
Локализованные инфекции/Localized infections:				
Бактериальные инфекции/ Bacterial infections	5 (1–12)	16 (9–29)	0,003	25 (19–38)
Туберкулез/ Tuberculosis	13 (9–49)	28 (25–41)	0,041	56 (18,5–90,5)
Инфекция простого герпеса/ Herpes simplex infection	19 (6–42)	30 (15–51)	0,016	37,5 (24–70,5)
Цитомегаловирусная инфекция/ Cytomegalovirus infection	8 (6–21)	31 (17–46)	0,017	38 (28–66)
Опоясывающий герпес/ Herpes zoster	29 (25–33)	78 (55–82)	1,000	78 (56–99)
Папилломавирусная инфекция/ Papillomavirus infection	28 (12–50)	111 (58–119)	0,898	120 (108–129)
Кандидоз/ Candidiasis	5 (2–9)	29 (13–48)	0,005	48 (24–82)
Пневмоцистоз/ Pneumocystosis	19 (7–25)	54 (25–71)	0,035	67 (64–99)
Генерализованные инфекции/ Generalized infections	5 (2,5–7,5)	56 (27–89)	0,049	91,5 (71–103)

P — достоверность различий показателей у больных группы II и группы III

единялись локализованные оппортунистические инфекции бактериальной этиологии (табл. 1). Достаточно часто диагностировали локализованные формы инфекции простого герпеса (ИПГ) — рецидивирующий герпетический гингивостоматит, герпетический везикулярный дерматит и генитальный герпес, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) — хронический ЦМВ-сиалоаденит, кандидоза — рецидивирующий орофарингеальный кандидоз, ангулярный хейлит, кандидоз кожи и ее придатков, половых органов. К редким формам локализованных оппортунистических инфекций относились туберкулез с поражением легких и внутригрудных лимфоузлов, опоясывающий герпес, папилломавирусная инфекция (папилломы, бородавки, кондиломы) и пневмоцистная пневмония. У значительной части пациентов (до трети больных) оппортунистические инфекции приобретали генерализованное течение.

С учетом того, что сроки наблюдения за детьми, инфицированными вертикальным путем (Ме 29 мес., ИКИ 14–60 мес.), парентеральным путем в грудном возрасте

(Ме 114 мес., ИКИ 62–132 мес.) и в возрасте старше одного года (Ме 120 мес., ИКИ 104–144 мес.), достоверно отличались друг от друга ($P < 0,001$), для характеристики частоты оппортунистических инфекций в динамике ВИЧ-И использовали показатель ОИ, выраженный в количестве случаев на 100 ЧЛН (табл. 2).

Установлено, что в группе детей, заразившихся вертикальным путем, имели место более высокие показатели ОИ для локализованных бактериальных инфекций, кандидоза и генерализованных оппортунистических инфекций по сравнению с больными, инфицированными парентеральным путем в грудном возрасте. С другой стороны, показатель ОИ ряда вирусных инфекций (ИПГ, опоясывающего герпеса, пневмоцистоза) в этой группе был ниже.

Что касается детей, инфицированных парентеральным путем в возрасте старше одного года жизни, то в этой группе имели место более низкие показатели ОИ для локализованных бактериальных инфекций, ИПГ, ЦМВИ, опоясывающего герпеса, кандидоза, пневмо-

Таблица 4. Сроки развития иммунодефицита у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом пути и возраста инфицирования ВИЧ, в мес.
Table 4. The timing of the development of immunodeficiency in children with HIV infection, taking into account the path and age at the time of HIV infection, in months

Иммунная категория/ Immune category	Возраст в момент развития иммуносупрессии у детей группы I, Ме (ИКИ)/ Age at the time of development of immunosuppression in children of group I, Me (IQI)	Срок развития иммуносупрессии от момента инфицирования ВИЧ у детей группы II, Ме (ИКИ)/ The period of development of immunosuppression from the moment of HIV infection in children of group II, Me (IQI)	P	Срок развития иммуносупрессии от момента инфицирования у детей группы III, Ме (ИКИ)/ The period of development of immunosuppression from the moment of HIV infection in children of group III, Me (IQI)
Умеренный иммунодефицит/ Mild immunodeficiency	4 (2–10)	5,5 (3–14)	0,012	11,5 (7,5–15)
Выраженный иммунодефицит/ Advanced immunodeficiency	11 (6–24,5)	14 (7–21)	0,013	20 (12–24)
Тяжелый иммунодефицит/ Severe immunodeficiency	23 (11–56)	73,5 (29–109)	0,040	93 (54,5–113,5)

P — достоверность различий показателей у больных группы II и группы III

цистоза, генерализованных оппортунистических инфекций по сравнению с пациентами, заразившимися ВИЧ парентеральным путем в грудном возрасте.

Проанализированы сроки клинической манифестации оппортунистических инфекций с учетом пути и возраста в момент заражения ВИЧ (табл. 3). У детей, инфицированных вертикальным путем, показатель Ме возраста в момент клинической манифестации для локализованных бактериальных инфекций, ЦМВИ, кандидоза и генерализованных оппортунистических инфекций колебался в пределах первых 12 мес. жизни, для туберкулеза, ИПГ, пневмоцистоза — в пределах 12–24 мес., опоясывающего герпеса, папилломавирусной инфекции — в пределах 24–36 мес. У детей группы II оппортунистические инфекции присоединялись отсроченно. Так, показатель Ме срока клинической манифестации для локализованных бактериальных инфекций относился к временному промежутку от 12 до 24 мес. от момента инфицирования ВИЧ, для туберкулеза, ИПГ, ЦМВИ, кандидоза — от 24 до 36 мес., для пневмоцистоза, генерализованных оппортунистических инфекций — от 48 до 60 мес., для опоясывающего герпеса, папилломавирусной инфекции — более 60 мес. У больных группы III локализованные бактериальные инфекции, туберкулез, ИПГ, ЦМВИ, кандидоз, пневмоцистоз и генерализованные оппортунистические инфекции клинически манифестировали в более поздние сроки (Ме от 25 до 111 мес.) по сравнению с детьми, заразившимися ВИЧ парентеральным путем в грудном возрасте.

Проведенное исследование динамики состояния иммунного статуса показало, что у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, показатели Ме возраста в момент развития умеренного и выраженного иммунодефицита по классификации ВОЗ [8] относились к временному промежутку первого года жизни, тяжелого им-

мунодефицита — второго года жизни (табл. 4). У больных группы II показатель Ме срока развития умеренного иммунодефицита соответствовал первому году от момента инфицирования ВИЧ, выраженного иммунодефицита — второму году, тяжелого иммунодефицита — седьмому году. У пациентов группы III сроки развития умеренного, выраженного и тяжелого иммунодефицита достоверно превышали аналогичные показатели у детей, инфицированных парентеральным путем в грудном возрасте.

На основании сопоставления клинико-иммунологических показателей установлено, что у детей, инфицированных вертикальным путем, клиническая манифестация локализованных бактериальных инфекций, туберкулеза, ЦМВИ, кандидоза и пневмоцистоза происходила при более высоком содержании CD4-лимфоцитов, чем у больных, заразившихся парентеральным путем в грудном возрасте (табл. 5). В группе III локализованные бактериальные инфекции, туберкулез и генерализованные формы оппортунистических инфекций развивались на фоне более низкого содержания CD4-лимфоцитов, чем у пациентов группы II.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что частота и сроки клинической манифестации оппортунистических инфекций зависели от пути и возраста в момент инфицирования ВИЧ и определялись состоянием иммунного статуса. Так, при заражении вертикальным путем достаточно быстро, в течение первого года жизни, происходило развитие умеренного и выраженного иммунодефицита, на втором году жизни — тяжелого иммунодефицита. Это могло быть связано как с неспособностью незрелой иммунной системы ребенка контролировать репликацию ВИЧ, так и с большим числом клеток-мишеней для вируса и другими факторами [8]. С другой стороны, первич-

Таблица 5. Количество CD4-лимфоцитов при клинической манифестации оппортунистических инфекций с учетом пути и возраста инфицирования ВИЧ, в %
Table 5. Number of CD4-lymphocytes in the clinical manifestation of opportunistic infections, taking into account the route and age of HIV infection, %

Оппортунистические инфекции Opportunistic infections	Группа I, Ме (ИКИ) Group I, Me (IQL)	P1	Группа II, Ме (ИКИ) Group II, Me (IQL)	P2	Группа III, Ме (ИКИ) Group III, Me (IQL)
Локализованные инфекции/Localized infections:					
Бактериальные инфекции/Bacterial infections	25 (20–33)	< 0,001	21 (20–24)	0,001	19 (18–21)
Туберкулез/Tuberculosis	21 (12–24)	0,021	15 (13–16)	0,044	11 (10–13)
Инфекция простого герпеса/Herpes simplex infection	20 (15–28)	0,347	19 (18–21)	0,267	18 (16–21)
Цитомегаловирусная инфекция/ Cytomegalovirus infection	23,5 (18,5–30)	0,028	20 (14,5–22)	0,546	18 (16–21)
Опоясывающий герпес/Herpes zoster	15 (14–16)	0,456	13 (11–15)	0,847	14 (9–17)
Папилломавирусная инфекция/Papillomavirus infection	17 (11–22)	0,371	11 (9–13)	0,762	10 (8–15)
Кандидоз/Candidiasis	22,5 (17–30)	0,029	20 (18–22)	0,148	18 (16–21)
Пневмоцистоз/Pneumocystosis	15 (10–25)	0,018	9 (3–11)	0,203	10,5 (5–14)
Генерализованные инфекции/Generalized infections	22 (14–27,5)	0,717	21 (20–23)	< 0,001	10 (7–13)

P1 — достоверность различий показателей у больных группы I и группы II, P2 — достоверность различий показателей у больных группы II и группы III

ное инфицирование возбудителями оппортунистических инфекций и незрелость иммунной ответа против них служили возможными причинами клинической манифестации ряда оппортунистических инфекций при относительно высоком содержании CD4-лимфоцитов [9]. В результате у детей, инфицированных вертикальным путем, в динамике ВИЧ-И имели место более высокие показатели ОИ для ряда оппортунистических инфекций — локализованных бактериальных инфекций, кандидоза и генерализованных оппортунистических инфекций. Показатели Ме возраста в момент клинической манифестации оппортунистических инфекций в этой группе соответствовали первому-третьему годам жизни.

У детей, инфицированных парентеральным путем в грудном возрасте, имело место более медленное прогрессирование иммуносупрессии — показатель Ме срока развития тяжелого иммунодефицита соответствовал седьмому году от момента заражения ВИЧ. Клиническая манифестация ряда оппортунистических инфекций (локализованных бактериальных инфекций, туберкулеза, ЦМВИ, кандидоза, пневмоцистоза) происходила при более высоком содержании CD4-лимфоцитов, что свидетельствовало о возрастании способности иммунной к реализации защитной функции [8]. Для этой группы были характерны более высокие показатели ОИ для оппортунистических инфекций вирусной и грибо-

вой этиологии — ИПГ, опоясывающего герпеса, пневмоцистоза.

При инфицировании ВИЧ парентеральным путем в возрасте старше одного года жизни имело место более медленное, чем в группе II, прогрессирование иммуносупрессии. Клиническая манифестация ряда локализованных и генерализованных оппортунистических инфекций происходила при более низком, чем при заражении ВИЧ в грудном возрасте, содержании CD4-лимфоцитов, что свидетельствовало о большей степени зрелости иммунной системы. В результате у пациентов этой группы имели место более низкие показатели ОИ и поздние сроки присоединения большинства оппортунистических инфекций.

Выводы

■ Частота и сроки присоединения оппортунистических инфекций зависят от пути передачи ВИЧ (вертикальный, парентеральный), а при заражении парентеральным путем — от возраста в момент инфицирования вирусом.

■ При инфицировании детей ВИЧ вертикальным путем имеет место быстрое прогрессирование иммуносупрессии и клиническая манифестация оппортунистических инфекций при относительно высоком CD4-лимфоцитов, что ведет к частому и раннему присоединению локализованных бактериальных, грибковых и генерализованных оппортунистических инфекций.

■ При инфицировании ВИЧ парентеральным путем в грудном возрасте отмечается более медленное прогрессирование иммуносупрессии и присоединение оппортунистических инфекций при более низком содержании CD4-лимфоцитов, частое развитие герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза.

■ При инфицировании ВИЧ парентеральным путем в возрасте старше одного года жизни имеет место медленное прогрессирование иммуносупрессии, развитие оппортунистических инфекций при низком содержании CD4-лимфоцитов, более редкое и позднее присоединение оппортунистических инфекций.

■ Указанные закономерности следует учитывать при планировании диагностических, лечебных и профилактических мероприятий у детей с ВИЧ-И.

Литература/References:

1. Покровский В.В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России и стратегия борьбы с ней. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021; 11(3): 6–12.
[Pokrovsky V.V. Infection caused by the human immunodeficiency virus in Russia and strategy to combat it. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. Aktual'nyye Voprosy*.=Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues. 2021; 11(3): 6–12. (In Russ)]
<https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.6-12>
2. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Деметиева Л.А., Соколова Е.В. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 10(3):17–26.
[Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., Dementieva L.A., Sokolova E.V. The epidemic situation of HIV infection in the Russian Federation in 2019 year. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. Aktual'nyye Voprosy*.=Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues. 2020; 10(3): 17–26. (In Russ)]
<https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17-26>
3. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017; 9(1): 22–35.
[Simbirtsev A.S. Immunopathogenesis and prospects for immunomodulatory therapy of HIV infection. Part 1. General issues of immunology and HIV. *VICH-infektsiya i Immunosupressii*=HIV infection and Immunosuppression. 2017; 9(1): 22–35. (In Russ)]
<https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-22-35>
4. Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Козырина Н.В., Покровский В.В., Юрин О.Г., Соколова Е.В., Деметиева Л.А. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008–2018 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 10(3): 63–69.
[Kravchenko A.V., Ladnaya N.N., Kozyrina N.V., Pokrovsky V.V.,

- Yurin O.G., Sokolova E.V., Dementieva L.A. Causes of deaths among people infected with HIV in the Russian Federation in 2008–2018 years. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. Aktual'nyye Voprosy*.=Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues. 2020; 10(3): 63–69. (In Russ)]
<https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.63-9>
5. Ермак Т.Н. Редкие оппортунистические поражения у борющихся ВИЧ-инфекцией, вызываемые простейшими. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 10(3): 123–130.
[Ermak T.N. Rare opportunistic lesions in HIV-infected patients caused by protozoa. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. Aktual'nyye Voprosy*.=Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues. 2020; 10(3):113–130. (In Russ)]
<https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.123-30>
 6. Поворова О.В., Титова Н.Д. Фенотипы иммунного статуса у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2021; 2:31–39.
[Povorova O.V., Titova N.D. Immune status phenotypes in children with recurrent respiratory infections. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*.=Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya. 2021; 2:31–39. (In Russ)]
<https://doi.org/10.14427/jipai.2021.2.31>
 7. Заплатников А.Л., Свинцикая В.И. COVID-19 и дети. Русский медицинский журнал. 2020; 28(6):20–22.
[Zaplatnikov A.L., Svintitskaya V.I. COVID-19 and children. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2020; 28(6): 20–22. (In Russ)]
 8. Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Розенберг В.Я., Латышева И.Б., Охонская Л.В., Епифанов А.Ю., Орлова А.А., Галиуллин Н.И., Козырев О.А., Кузнецова А.В., Плотникова Ю.К., Подымова А.С., Пронин А.Ю., Сивачева И.Л., Штанев Д.В. ВИЧ-инфекция у детей: Клинические рекомендации. Москва, 2020:152.
[Voronin E.E., Afonina L.Yu., Rozenberg V.Ya., Latysheva I.B., Okhonskaya L.V., Epifanov A.Yu., Orlova A.A., Galiullin N.I., Kozirev O.A., Kuznetsova A.V., Plotnikova Yu.K., Podymova A.S., Pronin A.Yu., Sivacheva I.L., Shtanev D.V. *HIV infection in children: Clinical guidelines*. Moscow, 2020:152. (In Russ)]
 9. Хакизimana Ж.К., Ястребова Е.Б., Тимченко В.Н., Булина О.В. Особенности течения и терапии ВИЧ-инфекции у детей на разных стадиях заболевания. Журнал инфектологии. 2020; 12(2): 134–141.
[Hakizimana J.C., Yastrebova E.B., Timchenko V.N., Bulina O.V. Features of the course and therapy of HIV infection in children at different stages of the disease. *Zhurnal Infektologii*=Journal of Infectology. 2020; 12(2):134–141. (In Russ)]
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-134-141>

Статья поступила 29.03.22

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-морфологическая характеристика плацент доношенных детей при врожденных инфекционных заболеваниях

А. В. Агафонова¹, В. В. Васильев^{1,2}, Н. В. Рогозина^{1,3}

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

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

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Материалы и методы. Проанализированы особенности течения беременности и родов, состояние детей при рождении, гистоморфологические заключения плацент и экспрессия маркера CD15 в плацентах 40 детей с врожденными инфекционными заболеваниями, 10 детей с асфиксией при рождении и 10 здоровых доношенных детей.

Результаты. Проведенный анализ показал отсутствие достоверных клинико-морфологических критериев риска развития врожденного инфекционного заболевания. Так, большинство матерей детей всех групп сравнения имели разнообразную соматическую патологию: 33 (82,5%) в 1-й группе, 8 (80%) во 2-й группе, 6 (60%) в 3-й группе ($p \geq 0,05$). Дети всех групп сравнения были статистически сопоставимы по гестационному возрасту, антропометрическим данным и оценке по шкале Апгар. При гистологическом исследовании воспалительные изменения в последах у детей сравниваемых групп регистрировались практически с одинаковой частотой: у 17 (42,5%) детей с врожденными инфекционными заболеваниями, 4 (40%) с асфиксией при рождении и 2 (20%) здоровых детей ($p \geq 0,05$). В то же время иммуногистохимически плаценты детей с врожденными инфекционными заболеваниями характеризовались достоверно более высоким уровнем экспрессии CD15 по сравнению с плацентами здоровых детей: коэффициент экспрессии CD15 в плацентах детей с врожденными инфекционными заболеваниями составил $6,9 \pm 0,9$, в группе здоровых детей — $0,7 \pm 0,5$, ($p < 0,05$).

Заключение. Применение иммуногистохимического маркера CD15 позволяет прогнозировать врожденное инфекционное заболевание у новорожденных при отсутствии явных морфологических признаков инфекционного поражения последа и может быть использовано с целью формирования групп риска по реализации инфекционной патологии.

Ключевые слова: плацента, врожденные инфекции, новорожденные

Clinical and morphological characteristics of placentas of full-term infants with congenital infectious diseases

A. V. Agafonova¹, V. V. Vasiliev^{1,2}, N. V. Rogozina^{1,3}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Materials and methods. The features of the course of pregnancy and childbirth, the condition of children at birth, histomorphological conclusions of placentas and the expression of the CD15 marker in the placentas of 40 children with congenital infectious diseases, 10 children with asphyxia at birth and 10 healthy full-term children were analyzed.

Results. The analysis showed the absence of reliable clinical and morphological criteria for the risk of developing a congenital infectious disease. Thus, the majority of mothers of children of all comparison groups had various somatic pathology: 33 (82.5%) in group 1, 8 (80%) in group 2, 6 (60%) in group 3 ($p \geq 0.05$). Children of all comparison groups were statistically comparable in gestational age, anthropometric data and assessment on the Apgar scale. During histological examination, inflammatory changes in the afterbirth in children of the compared groups were recorded with almost the same frequency: in 17 (42.5%) children with intrauterine infection, 4 (40%) with asphyxia at birth and 2 (20%) healthy children ($p \geq 0.05$). At the same time, immunohistochemically, placentas of children with congenital infectious diseases were characterized by a significantly higher level of CD15 expression compared to placentas of healthy children: CD15 expression coefficient in placentas of children with congenital infectious diseases was 6.9 ± 0.9 , in the group of healthy children — 0.7 ± 0.5 , ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of the immunohistochemical marker CD15 makes it possible to predict congenital infectious disease in newborns in the absence of obvious morphological signs of an infectious lesion of the afterbirth, and can be used to form risk groups for the implementation of infectious pathology.

Keywords: placenta, congenital infections, newborns

Для цитирования: А.В. Агафонова, В.В. Васильев, Н.В. Рогозина. Клинико-морфологическая характеристика плацент доношенных детей при врожденных инфекционных заболеваниях. Детские инфекции. 2022; 21(2):23-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-23-27

For citation: A.V. Agafonova, V.V. Vasiliev, N.V. Rogozina. Clinical and morphological characteristics of placentas of full-term infants with congenital infectious diseases. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):23-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-23-27

Информация об авторах:

Агафонова Анна Владимировна (Agafonova A.), аспирант отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; annahm060191@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2611-3949>

Васильев Валерий Викторович (Vasiliev V., MD), д.м.н., руководитель отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦИБ, профессор кафедры инфекционных болезней, Санкт-Петербург; vcubed@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2579-2799>

Рогозина Наталия Васильевна (Rogozina N., PhD), к.м.н., старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦИБ, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей, Санкт-Петербург, lelekin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0968-6291>

Врожденные инфекционные заболевания (далее — ВИЗ) являются одной из актуальных медико-социальных проблем во всем мире и занимают ведущее место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности [1—2]. Ранняя диагностика ВИЗ имеет решающее значение для выбора тактики ведения новорожденных, в связи с чем

морфологическое исследование плаценты представляет собой большую практическую ценность [3—5].

При этом зачастую при доношенной беременности и рождении ребенка с должствующими массо-ростовыми показателями и удовлетворительным состоянием при рождении, при гистоморфологическом исследовании плацен-

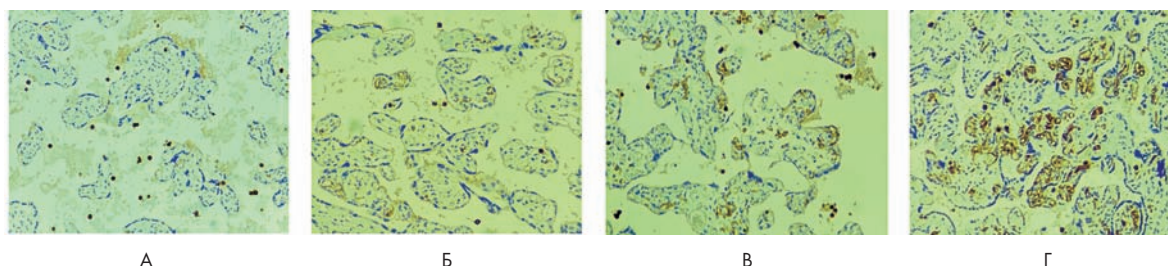


Рисунок 1. Интенсивность реакции иммуноокрашивания CD15 в сосудах ворсин хориона: А — отрицательная, Б — слабая, В — умеренная, Г — выраженная, ув. х50
Figure 1. The intensity of the CD15 immuno-staining reaction in chorionic villi vessels: А — negative, Б— weak, В — moderate, Г— pronounced, magnification of the microscope x50

ты отсутствуют признаки воспаления, а строение ворсинчатого хориона является нормопластическим [6–8], что позволяет судить об отсутствии риска реализации ВИЗ. Однако, в дальнейшем в позднем неонатальном периоде происходит манифестация ВИЗ с вовлечением в воспалительный процесс различных органов и систем новорожденного.

Кроме того, в ряде случаев к моменту родоразрешения инфекционно-воспалительные изменения в плаценте могут закономерно отсутствовать ввиду реализации естественных механизмов противоинфекционной защиты, при этом проявления плацентарной недостаточности инфекционного генеза может служить единственным признаком перенесенной на ранних сроках гестации инфекции [9].

Следует отметить, что выявляемые при морфологическом исследовании патологические процессы нередко представлены сложным комплексом неспецифических (циркуляторных, дистрофических, воспалительных и т.д.) изменений, что затрудняют анализ разнородных факторов развития патологии фетоплацентарной системы [10]. В связи с этим многие

исследователи пытаются найти новые диагностические маркеры, позволяющие при отсутствии очевидных морфологических признаков инфекционно-воспалительного поражения плаценты выявить изменения, свидетельствующие о воздействии инфекционного агента в антенатальном периоде.

Ранее был разработан метод иммунофенотипирования хориальной ткани антителами против CD15 антигена, позволяющий выявить скрытые формы хронической плацентарной недостаточности [11]. CD15 представляет собой специфический эндотелиальный маркер фетоплацентарного юнита, экспрессия которого на протяжении всей беременности уменьшается и в норме в плацентах доношенного срока отсутствует [12].

Целью данной работы было изучить клинико-морфологические особенности и экспрессию маркера CD15 в плацентах здоровых детей, с ВИЗ и детей с асфиксией при рождении.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением на базе отделения патологии новорожденных ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» (г. Санкт-Петербург) в период с 2017 по 2019 год находились 50 новорожденных детей (срок гестации 37 недель и более): 40 детей с ВИЗ (группа 1), 10 детей с асфиксией при рождении неинфекционного генеза (группа 2). Группу контроля составили 10 здоровых доношенных детей (группа 3).

Проанализированы данные акушерско-гинекологического анамнеза, течение беременности и родов, состояние детей при рождении.

У всех детей осуществлялось макро-, микроскопическое и иммуногистохимическое исследование плаценты с применением маркера CD15. Гистоморфологическое исследование плаценты проводилось при помощи световой микроскопии с окраской гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования использовались мышиные моноклональные антитела CD15 (Cell Marque Corporation, США). Интенсивность иммуногистохимической реакции определялась в баллах: отрицательная (0 баллов) — отсутствие окрашивания (рис. 1А), слабая (1 балл) — слабое или минимальное окрашивание (рис. 1Б), продукт реакции светло-коричневого цвета, умеренная (2 балла) — коричневого цвета (рис. 1В), выраженная (3 балла) — темно-коричневого цвета (рис. 1Г). В каждом поле зрения определялся процент позитивно окрашенных эндотелиальных клеток при каждом значении интенсивности окраски (в 10 полях зрения при низком увеличении микроскопа (x50). Коэффициент экспрессии рассчитывался для каждого наблюдения по формуле:



Рисунок 2. Акушерский анамнез матерей детей клинических групп
Figure 2. Obstetric anamnesis of mothers of children of clinical groups

Таблица 1. Антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар у обследованных детей
Table 1. Anthropometric indicators and Apgar score in the examined children

Показатель/ Indicator	Группы/Groups			Статистические различия между группами (гр. 1–2)/ Statistical differences between groups (groups 1–2)	Статистические различия между группами (гр. 1–3)/ Statistical differences between groups (groups 1–3)
	1	2	3		
Медиана гестационного возраста, нед./Median gestational age, weeks	39,1 ± 1,3	39,7 ± 0,9	38,8 ± 1,0	$p = 0,213$	$p = 0,431$
Медиана массы тела, г/ Median body weight, grams	3381,5 ± 508,6	3674,0 ± 418,0	3512 ± 381,5	$p = 0,099$	$p = 0,452$
Медиана длины тела, см/ Median body length, centimeters	51,5 ± 1,9	52,8 ± 1,9	52 ± 1,6	$p = 0,066$	$p = 0,461$
Оценка по шкале Апгар, баллы/ Apgar score, points					
на 1-й минуте/ at the 1st minute	7,2 ± 1,8	5,4 ± 1,0	8,1 ± 0,6	$p = 0,005$	$p = 0,116$
на 5-й минуте/ at the 5th minute	8,2 ± 1,4	6,8 ± 0,9	9,0 ± 0,5	$p = 0,003$	$p = 0,101$

$$K = \Sigma(B \times \Pi) / 100,$$

где B — интенсивность окраски в баллах (от 0 до 3), Π — процент окрашенных клеток для каждого значения B .

Математическую обработку полученных результатов проводили по общепринятым методам вариационной статистики с использованием пакета программ StatSoft Statistica 7.0. Рассчитывали среднее значение, среднеквадратичное отклонение, критерий Стьюдента (t), критерий хи-квадрат (χ^2), статистически значимыми считали значение $p < 0,05$. Для определения степени взаимосвязи изучаемых параметров определяли коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ показал, что статистически значимых отличий в структуре неблагоприятных факторов течения беременности у матерей детей сравниваемых групп выявлено не было.

Матери детей с ВИЗ были преимущественно молодыми женщинами до 35 лет (92,5% случаев), треть из них (30%) были младше 29 лет. Возраст матерей детей с асфиксией при рождении и матерей здоровых детей так же преимущественно был младше 35 лет (80% и 90% соответственно), ($p \geq 0,05$).

Анализ акушерского анамнеза матерей детей с ВИЗ показал, что по числу беременностей группа матерей с первой беременностью составила 8 (20%) (рис. 2). Количество матерей, у которых были первые роды, составило 10 (25%). При этом более, чем у половины матерей настоящая беременность была третьей и более по счету — 21 (52,5%), у 13 (32,5%) настоящие роды были третьими и более по счету. У 4 (10%) матерей детей с ВИЗ в анамнезе отмечались аборт, у 16 (40%) выкидыши, у 5 (12,5%) имели место и выкидыши и аборт. При межгрупповом сравнении данных акушерского анамнеза установлено, что матери детей всех групп сравнения были статистически сопоставимы по исходам предыдущих беременностей ($p \geq 0,05$). Однако, среди матерей здоровых детей

было вдвое меньше женщин, у которых настоящая беременность была 3-й и более по счету, в сравнении с матерями детей с ВИЗ и асфиксией при рождении.

Большинство матерей детей всех групп сравнения имели разнообразную соматическую патологию: 33 (82,5%) в 1-й группе, 8 (80%) во 2-й группе, 6 (60%) в 3-й группе ($p \geq 0,05$) (рис. 3). При этом не было выявлено ни одного заболевания, которое можно было бы статистически достоверно отнести в группу риска реализации ВИЗ или асфиксии. Обращает на себя внимание, что инфекционно-воспалительные заболевания у беременных встреча-

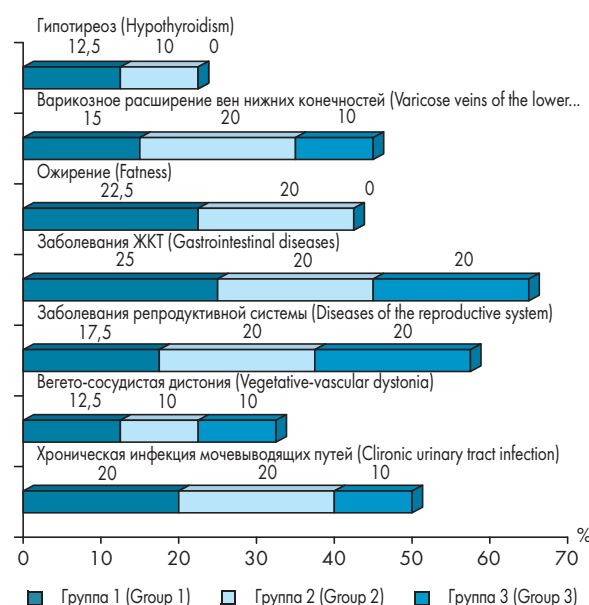


Рисунок 3. Характеристика соматического анамнеза беременных женщин матерей детей клинических групп

Figure 3. Characteristics of the somatic anamnesis of pregnant women mothers of children of clinical groups

Таблица 2. Основные гистологические характеристики последов
Table 2. The main histological characteristics of the afterbirth

Показатель/ Indicator	Группы/Groups			Статистические различия между группами (гр. 1–2)/ Statistical differences between groups (groups 1–2)	Статистические различия между группами (гр. 1–3)/ Statistical differences between groups (groups 1–3)
	1	2	3		
Масса плаценты, г/ Placenta weight, grams	485,0 ± 84,0	487,8 ± 86,4	510,4 ± 77,7	$p = 0,927$	$p = 0,391$
Плацентарно-плодный индекс, ед/ Placental-fetal index, units	0,14 ± 0,2	0,13 ± 0,1	0,15 ± 0,1	$p = 0,069$	$p = 0,553$
Воспалительные изменения/ Inflammatory changes	17 (42,5%)	4 (40%)	2 (20%)	$p = 0,887$	$p = 0,190$
Нарушения созревания ворсин хориона/ Disorders of maturation of chorionic villi	11 (27,5%)	3 (30%)	1 (10%)	$p = 0,875$	$p = 0,247$
Компенсаторно-приспособительные изменения/ Compensatory and adaptive changes	23 (57,5%)	4 (40%)	2 (20%)	$p = 0,321$	$p = 0,034$
Инволютивно-дистрофические изменения/ Involutive-dystrophic changes	19 (47,5%)	3 (30%)	2 (20%)	$p = 0,319$	$p = 0,116$

лись одинаково часто, как при развитии ВИЗ и асфиксии, так и при рождении здоровых детей.

Анализ течения родов у матерей детей с ВИЗ показал, что частота оперативного родоразрешения так же не имела статистически значимых отличий между группами и составила 8 (30%) у детей с ВИЗ, 2 (20%) у здоровых детей и 4 (40%) у детей с асфиксией при рождении ($p \geq 0,05$).

Наблюдаемые дети преимущественно переносили сочетанные инфекции (24 (60%): у 14 (35%) имела место ассоциация CMV с герпес-вирусами — (у 4 (10%) с HSV 1-го типа, у 9 (22,5%) — с HSV 2-го типа, у 1 (2,5%) — с HSV 1-го и 2-го типа), у 2 (5%) детей — ассоциация CMV с *Chlamydia trachomatis*, у 1 (2,5%) — с *Mycoplasma hominis*. Сочетанные формы герпес-вирусной инфекции (HSV 1-го и 2 типа) выявлены у 5 (12,5%) детей, ассоциация HSV 1 и 2 типа с *Chlamydia trachomatis* — у 2 (5%). В 16 (40%) случаях регистрировалась моноинфекция: CMV — у 11 (27,5%), HSV 1-го и 2-го типа — у 5 (12,5%) детей.

Дети всех групп сравнения при рождении были статистически сопоставимы по гестационному возрасту и антропометрическим данным (табл. 1), ($p \geq 0,05$). Дети с асфик-

сией при рождении имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни в сравнении с детьми с ВИЗ ($p < 0,05$), при этом при сравнении детей с ВИЗ и здоровых детей статистически значимого отличия по данному параметру не обнаружено ($p \geq 0,05$).

Анализ морфологических заключений последов показал, что масса плацент в группе детей с ВИЗ составила 485,0 ± 84,0г, что не имело статистически значимого отличия в сравнении с детьми с асфиксией при рождении и здоровыми детьми, где масса плацент была 487,8 ± 86,4 г и 510,4 ± 77,7 г соответственно ($p \geq 0,05$) (табл. 2). Воспалительные изменения в последах у детей сравниваемых групп регистрировались практически с одинаковой частотой: у 17 (42,5%) детей с ВИЗ, у 4 (40%) с асфиксией при рождении и у 2 (20%) здоровых детей ($p \geq 0,05$). Следует отметить также отсутствие достоверной разницы в частоте встречаемости инволютивно-дистрофических изменений и патологической незрелости ворсинчатого хориона. Вместе с тем компенсаторно-приспособительные изменения выявлялись достоверно чаще в плацентах детей с ВИЗ в сравнении с плацентами здоровых детей ($p < 0,05$), что служит

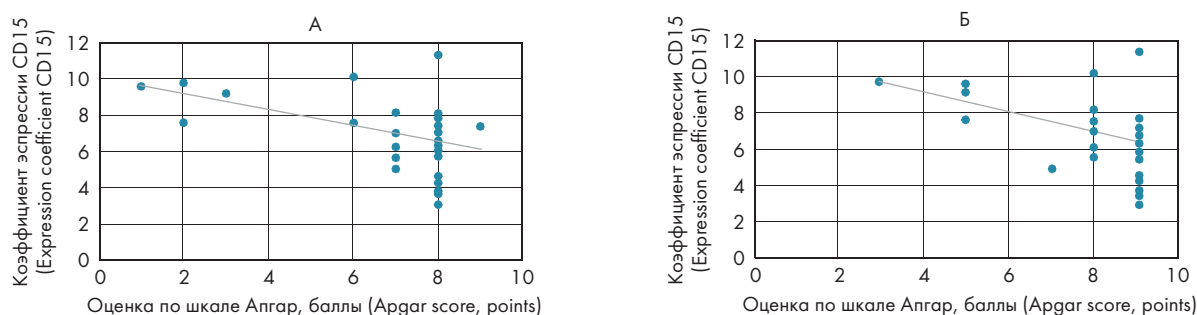


Рисунок 4. Оценка связи коэффициента экспрессии CD15 в плаценте и оценки по шкале Апгар на 1-й (А) и 5-й (Б) минуте жизни у детей с врожденными инфекционными заболеваниями ($r = 0,445/0,443$, $p < 0,05$)

Figure 4. Evaluation of the relationship between the CD15 expression coefficient in the placenta and Apgar scores at the 1st (A) and 5th (B) minute of life in children with congenital infectious diseases ($r = 0,445/0,443$, $p < 0,05$)

отражением механизма адаптации в ответ на действие инфекционного агента в антенатальном периоде.

Иммуногистохимически плаценты детей с ВИЗ характеризовались высоким уровнем экспрессии маркера CD15, что свидетельствует о сосудистой эндотелиальной незрелости в плацентах, а, следовательно, и о наличии хронической плацентарной недостаточности. Коэффициент экспрессии CD15 в 1-й группе составил $6,9 \pm 0,9$, во 2-й группе — $5,1 \pm 0,7$, в 3-й группе — $0,7 \pm 0,5$. При попарном сравнении исследуемых групп обнаружено статистически значимое различие при сопоставлении коэффициента экспрессии CD15 в плацентах детей с ВИЗ и плацентах здоровых детей ($p < 0,05$). В тоже время при межгрупповом сравнении коэффициента экспрессии CD15 в плацентах детей с ВИЗ и детей с асфиксией при рождении статистически значимого различия не получено ($p \geq 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между показателями коэффициента экспрессии маркера CD15 и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни выявлена обратная умеренная корреляционная связь ($r = 0,445/0,443$, $p < 0,05$) (рис. 4 А,Б). Наличие значимой ассоциации между показателями состояния детей при рождении и экспрессией маркера CD15, отражающего патологическую эндотелиальную незрелость сосудистого русла ворсин хориона, подтверждает патогенетическую связь эндотелиально-гемостазиологической дисфункции сосудистого русла плаценты с органной дисфункцией у детей при рождении.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования не выявлено специфических клинических и гистоморфологических маркеров, позволяющих прогнозировать ВИЗ. В то же время иммуногистохимическое исследование выявило повышение экспрессии маркера CD15 в плацентах детей с ВИЗ по сравнению с плацентами здоровых детей, что служит отражением патологической незрелости сосудов в ответ на внутриутробную гипоксию плода в условиях хронической плацентарной недостаточности инфекционного генеза.

Иммуногистохимическое исследование плаценты с применением маркера CD15 позволяет прогнозировать ВИЗ у новорожденных при отсутствии явных морфологических признаков инфекционного поражения последа и может быть использовано для формирования групп риска по реализации ВИЗ и расширенного обследования новорожденных на инфекции, актуальные для перинатального периода.

Литература/References:

1. Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А. Молекулярно-генетические и клинические аспекты социально значимых вирусов в реализации врожденных заболеваний. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(4):635–648.
[Vasilev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A. Molecular genetic and clinical aspects of socially relevant viruses underlying congenital diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(4):635–648. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-MGA-1729>
2. Xu X., Zhang L., Xuan X.I.U., Zhu M., Tang J., Zhao H.K.. Intrauterine cytomegalovirus infection: possible risk of cerebral palsy and related clinical features, neuroimaging results: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2020; 20(1):555.
<https://doi.org/10.1186/s12887-020-02449-3>.
3. Pietrasanta C., Pugni L., Merlo D., Acaia B., Consonni D., Ronchi A., Ossola M.W., Ghirardi B., Bottino I., Cribiù F.M., Bosari S., Mosca F. Impact of different stages of intrauterine inflammation on outcome

- of preterm neonates: Gestational age-dependent and -independent effect. *Plos One*. 2019; 14(2):e0211484.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211484>
4. Man J., Hutchinson J.C., Heazell A.E., Ashworth M., Jeffrey I., Sebire N.J. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48(5):579–584.
<https://doi.org/10.1002/uog.16019>
 5. Колобов А.В., Меркулова А.И., Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(1):47–52.
[Kolobov A.V., Merkulova A.I., Tsinserling V.A. Infectious lesions of the afterbirth as a cause of miscarriage. *Journal of Infectology*. 2015; 7(1):47–52. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-47-52>
 6. Ренге Л.В., Баженова Л.Г., Зорина В.Н. Диагностика и прогнозирование внутриутробной инфекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16(1):40–44.
[Renge L.V., Bazhenova L.G., Zorina V.N. Diagnosis and prediction of intrauterine infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-gynecologist*. 2016; 16(1):40–44. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/rosakush201616140-44>
 7. Auriti C., De Rose D.U., Santsi A., Martini L., Piersigilli F., Bersani I., Ronchetti M.P., Caforio L. Pregnancy and viral infections: mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021; 1867(10):166–198.
<https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166198>.
 8. Белоцерковцева Л.Д., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В. Патогенетические механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9(4):13–22.
[Belotserkovtseva L.D., Kasparova A.E., Kovalenko L.V. Pathogenetic mechanisms of cardioplacental insufficiency formation during intrauterine infection. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2010; 9(4):13–22. (In Russ.)]
 9. Надеев А.П., Травин М.А., Дробинская А.Н., Карпов М.А., Телятникова Н.В., Жукова В.А., Романов Е.Е. Особенности инфицирования плаценты цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса второго типа при доношенной беременности. *Медицина и образование в Сибири*. 2015; 3:83.
[Nadeev A.P., Travin M.A., Drobinskaya A.N., Karpov M.A., Telyatnikova N.V., Zhukova V.A., Romanov E.E. Features of placenta infection with cytomegalovirus and virus of herpes simplex of the second type at the full-term pregnancy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3:83. (In Russ.)]
 10. Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Кветной И.М. «Старение» плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004; 2:8–11.
[Aylamazyan E.K., Lapina E.A., Kvetnoy I.M. «Aging» of the placenta. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004; 2:8–11. (In Russ.)]
 11. Seidmann L., Anspach L., Roth W. The embryo-placental CD15-positive «vasculogenic zones» as a source of propranolol-sensitive pediatric vascular tumors. *Placenta*. 2016; 38:93–99.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.12.013>
 12. Seidmann L., Suhan T., Kamyschanskiy Y., Nevmerzhietskaya A., Gerein V., Kirkpatrick C.J. CD15 — a new marker of pathological villous immaturity of the term placenta. *Placenta*. 2014; 35(11):925–931.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.07.018>

Статья поступила 21.05.22

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.

Инфекционный мононуклеоз у детей: клиничко-лабораторные критерии оценки тяжести

Л. А. ИККЕС, Г. П. МАРТЫНОВА

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования: выявление клиничко-лабораторных критериев, маркирующих степень тяжести инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей, с определением факторов риска развития тяжелых форм и неблагоприятного течения.

Материалы и методы. В сравнительном проспективном клиническом исследовании участвовало 200 детей, в возрасте от 3 до 11 лет со среднетяжелой (125 человек) и тяжелой (75 человек) формой ИМ. При сопоставлении клиничко-лабораторных данных в сравниваемых группах использовали критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений использовали критерий Краскелла-Уолли. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты. При сравнительном анализе клиничко-лабораторных проявлений ИМ выявлены статистически значимые различия изучаемых показателей в зависимости от формы тяжести заболевания. Тяжелые формы ИМ отличались максимально выраженными клиническими симптомами, а также изменениями гематологических показателей и биохимических сдвигов. Сочетанная этиология ИМ также способствовала более тяжелому течению заболевания.

Заклучение. Своевременная постановка диагноза и оценка тяжести манифестной формы ИМ определяют адекватность назначения рациональной противовирусной и патогенетической терапии, предупреждая развитие неблагоприятных последствий и осложнений.

Ключевые слова: герпесвирусы, вирус Эпштейна-Барр, дети, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус

Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory criteria for assessing severity

L. A. Ikkes, G. P. Martynova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor VF. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

Purpose: to identify clinical and laboratory criteria that mark the severity of infectious mononucleosis in children, with the identification of risk factors for the development of severe forms and unfavorable course.

Patients and methods. A comparative prospective clinical study involved 200 children aged 3 to 11 years with moderate (125 people) and severe (75 people) form of infectious mononucleosis. When comparing clinical and laboratory data in the compared groups, the Mann-Whitney test was used. For multiple comparisons, the Kruskal-Wally test was used. Significance of differences was determined at a significance level of 0.05 ($p < 0.05$).

Results. A comparative analysis of the clinical and laboratory manifestations of infectious mononucleosis revealed statistically significant differences in the studied parameters depending on the severity of the disease. Severe forms of infectious mononucleosis were distinguished by the most pronounced clinical symptoms, as well as changes in hematological parameters and biochemical changes. The combined etiology of infectious mononucleosis also contributed to a more severe course of the disease.

Conclusion. Timely diagnosis and assessment of the severity of the manifest form of infectious mononucleosis determine the adequacy of the appointment of rational antiviral and pathogenetic therapy, preventing the development of adverse effects and complications.

Keywords: herpes viruses, Epstein-Barr virus, children, infectious mononucleosis, cytomegalovirus

Для цитирования: Л.А. Иккес, Г.П. Мартынова. Инфекционный мононуклеоз у детей: клиничко-лабораторные критерии оценки тяжести. Детские инфекции. 2022; 21(2):28-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-28-33

For citation: L.A. Ikkes, G.P. Martynov. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory criteria for assessing severity. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):28-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-28-33

Информация об авторах:

Иккес Любовь Александровна (Ikkes L.), ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; likkes@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9175-1373>

Мартынова Галина Петровна (Martynova G., MD), д.м.н., профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; doc-martynova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2014-0698>

Изучение заболеваний, вызываемых герпесвирусами (ГВ) в настоящее время является важной медицинской проблемой, привлекающей внимание специалистов различного профиля. Это обусловлено повсеместным распространением, полиэтиологичностью, специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, системным поражением внутренних органов, широким диапазоном клинических форм заболеваний, а также отсутствием специфических средств терапии [1, 2, 3].

Одной из наиболее частых клинических форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) у детей является инфекционный мононуклеоз (ИМ). Все вышеизложенное пол-

ностью относится к основным этиологическим факторам ИМ — вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), а также вирусам простого герпеса 1,2 типов (ВПГ-1,2). Развитие ИМ как моногерпесвирусного заболевания по разным литературным источникам колеблется от 27,5% до 39,5%, в связи с этим, ИМ следует рассматривать как полиэтиологическое заболевание, отличающееся полиморфизмом клинических проявлений, ведущими симптомами которого являются лихорадка, лимфаденопатия, фарингит, гепатоспленомегалия и специфические гематологические изменения (лимфоцитоз, моноцитоз, атипичные мононуклеары)

[4, 5, 6]. Типичные формы ИМ характеризуются не только вариабельностью клинических проявлений у конкретного больного, но и разной степенью выраженности каждого симптома в динамике болезни, что может существенно затруднять клиническую диагностику заболевания. Определение степени тяжести ИМ в клинической практике осуществляется по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, описанных в документе «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом» [7]. Существует ряд способов определения степени тяжести ИМ. Одни из них подразумевают определение в сыворотке крови специфических иммунных комплексов, другие предусматривают исследования уровней цитокинов в сыворотке крови больного [8]. Однако все эти лабораторные маркеры не относятся к стандартным исследованиям, поэтому поиск доступных методик оценки тяжести ИМ у детей является актуальным [9].

По данным современной литературы, тяжелая форма ИМ может приводить к развитию хронической активной ВЭБ-инфекции (ВЭБИ), а также возникновению осложнений, в частности таких аутоиммунных и злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, как лимфома Беркитта (BL), назофарингиальная карцинома (NPC), волосатая лейкоплакия [10]. Риск развития тяжелой формы ИМ зависит от многих факторов, включая индивидуальные особенности ребенка: иммунный статус, генетическую предрасположенность, возраст [10, 11]. Однако в литературе нет четких диагностических критериев, определяющих степень тяжести ИМ у детей.

Таким образом, **целью** нашего исследования явилось определение клинико-лабораторных критериев, маркирующих степень тяжести ИМ у детей, с определением факторов риска развития тяжелых форм и неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы исследования

В период 2019–2020 гг. проведено открытое клиническое проспективное исследование по определению клинико-лабораторных критериев оценки формы тяжести ИМ у 200 детей в возрасте 3–11 лет. Исследование проводилось на базе инфекционного стационара Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1».

Комплексное исследование включало в себя динамическое клиническое наблюдение, анализ результатов лабораторных (клинический анализ крови с подсчетом атипичных мононуклеаров, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, тимоловой пробы) и инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости).

Диагноз ИМ, вызванного ГВ, верифицировали методом ПЦР с применением набора реагентов для выделения ДНК ВЭБ, ДНК ЦМВ, ДНК ВГЧ-6 фирмы «ДНК-технологии» (Москва) и методом ИФА с использованием тест-систем фирмы «Human» (Германия) определяли маркеры ВЭБ (IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA) в сыворотке крови, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (IgM, IgG, авидность), ВПГ-1 (IgM, IgG), ВГЧ-6 (IgG).

Нами были выделены две группы наблюдения: I группа — 125 чел. со среднетяжелой формой ИМ, II группа — 75 чел. с тяжелой формой заболевания.

В клинической практике классификация ИМ основана на принципе А. А. Колтыпина с разделением по типу, тяжести и течению. Критериями тяжести ИМ выступают выраженность и длительность общей интоксикации, степень увеличения лимфоузлов шейных и периферических, характер поражения рото- и носоглотки, выраженность гепатолиенального синдрома, а также изменения в гемограмме [12, 13].

Критериями включения в I группу являлись: возраст детей от 3 до 11 лет, развитие заболевания с повышением температуры тела более 38,5°C, длительностью от 5 до 8 дней, наличие лимфопролиферативного синдрома с увеличением переднешейных лимфоузлов до 2,5 см, заднешейных — до 2,0 см, а также гепатомегалия до 2,5 см и увеличение селезенки — до 1,5 см ниже края реберной дуги. Критерии включения во II группу: дети в возрасте от 3 до 11 лет, с повышением температуры тела до фебрильных цифр (39,0–39,5°C), продолжительностью более 8 дней, наличием лимфопролиферативного синдрома (переднешейные лимфоузлы $\geq 2,5$ см; заднешейные $\geq 2,5$ см, увеличение печени $\geq 3,0$ см; селезенки $\geq 2,0$ см ниже края реберной дуги). Для обеих групп обязательным являлось наличие в сыворотке крови маркеров ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1,2, ВГЧ-6. Критерии исключения — дети в возрасте до 3-х и старше 11 лет, имеющие тяжелую сопутствующую соматическую и/или генетическую патологию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ «Statistic 6.0» (StatSoft, Ins., США). Количественные показатели в группах сравнения представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом в виде 25 и 75 квартилей (C_{25} – C_{75}). Проверку гипотезы о статистической значимости различий проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Для множественных сравнений использовали критерий Краскелла-Уолли. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что у наблюдаемых нами пациентов преобладала среднетяжелая форма ИМ 62,5% (125/200 чел.), в то время как тяжелый ИМ диагностирован у 37,5%

Таблица 1. Выраженность клинических симптомов заболевания в зависимости от формы тяжести ИМ ($M \pm m$)
Table 1. The severity of clinical symptoms of the disease depending on the severity of infectious mononucleosis ($M \pm m$)

Показатели	Группы/форма тяжести	N	$M \pm m$	Mo	Me	25%	75%	p по критерию Манна-Уитни	p по критерию Краскела-Уоллиса
Среднее повышение температуры тела, (°C)	Среднетяжелая	125	$38,2 \pm 1,02$	37,9	38,0	37,9	38,6	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
	Тяжелая	75	$39,21 \pm 0,18$	38,8	38,9	38,7	39,7		
Средняя длительность лихорадки, (дни)	Среднетяжелая	125	$7,15 \pm 0,06$	7	7	6	8	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
	Тяжелая	75	$10,13 \pm 0,72$	7	9	7,5	12,6		
Длительность периода наложения, (дни)	Среднетяжелая	125	$7,25 \pm 0,72$	7	7,1	6	9	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
	Тяжелая	75	$9,23 \pm 0,51$	8	9	7	11		

p — статистически достоверные различия между среднетяжелыми и тяжелыми формами

(75/200 чел.). Между тяжестью ИМ и возрастом наблюдаемых детей статистически достоверных различий выявлено не было. Дети в возрасте от 3 до 6 лет имели среднетяжелую форму заболевания в 60,5% (66/109 чел.) случаях, тогда как тяжелая форма диагностирована у 39,5% (43/109 чел.) пациентов. В возрастной категории от 7 до 11 лет у 62,6% (57/91 чел.) больных выявлялась среднетяжелая форма, у 37,4% (34/91 чел.) — диагностирована тяжелая форма ИМ (рис. 1).

При изучении анамнеза жизни отмечено, что у 71,5% (143/200 чел.) наблюдаемых детей имел место измененный преморбидный фон и только у 28,5% (57/200 чел.) пациентов отягощающие преморбидные факторы в анамнезе отсутствовали. Также необходимо отметить, что в группе больных с тяжелой формой ИМ удельный вес детей, страдающих хронической ЛОР-патологией, непрерывно-рецидивирующими эпизодами ОРВИ, а также изменениями в аллергологическом анамнезе был достоверно выше, по сравнению с пациентами со среднетяжелой формой заболевания ($p \leq 0,005$).

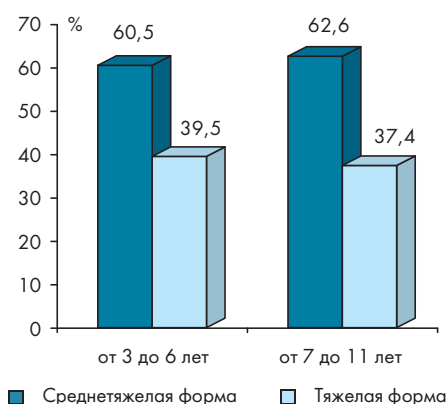


Рисунок 1. Распределение наблюдаемых больных по форме тяжести ИМ и возрасту
Figure 1. Distribution of observed patients according to the severity of infectious mononucleosis and age

Так у детей со среднетяжелой формой ИМ частые ОРВИ составили 8,5% (17/200 чел.), в 7% (14/200 чел.) случаев имела место хроническая ЛОР-патология и только у 3% (6/200 чел.) пациентов выявлялись аллергические заболевания в анамнезе. Тогда как при тяжелой форме ИМ эти показатели выявлялись достоверно чаще: у 23,5% (47/200 чел.) больных наблюдались частые ОРВИ, у 15,5% (31/200 чел.) — хронические заболевания ЛОР-органов, 5,5% (11/200 чел.) имели отягощенный аллергический анамнез ($p \leq 0,005$).

Клиническая картина ИМ была типичной у всех наблюдаемых детей и сопровождалась длительной лихорадкой, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией. Выраженность и длительность симптомов заболевания также имела достоверные различия в группах сравнения. Так, у пациентов со среднетяжелой формой ИМ температура тела повышалась до $38,2 \pm 1,02^\circ\text{C}$, а средняя продолжительность периода лихорадки составила $7,15 \pm 0,06$ дней, тогда как при тяжелой форме ИМ заболевание характеризовалось более бурным началом, прогрессирующим нарастанием симптомов интоксикации, стойкой фебрильной лихорадкой ($39,21 \pm 0,18^\circ\text{C}$), длительность которой составила $10,13 \pm 0,72$ дней ($p \leq 0,001$) (табл. 1).

Лимфопролиферативный синдром является патогномоничным признаком ИМ и его выраженность определяет форму тяжести заболевания. При осмотре ротоглотки у пациентов I и II групп отмечалась резкая отечность и гипертрофия миндалин, гиперемия задней стенки глотки, с выраженной гиперплазией лимфоидных образований. Явления тонзиллофарингита отмечались у всех наблюдаемых детей с различной степенью выраженности.

У 8,8% (11/125 чел.) пациентов со среднетяжелой формой ИМ изменения в ротоглотке носили катаральный характер без наложений, у 61,6% больных (77/125 чел.) диагностирован лакунарный тонзиллит, у 29,6% (37/125 чел.) — пленчатый тонзиллит, пленчато-некротических изменений в ротоглотке выявлено не

было. Выраженное затруднение носового дыхания и «храпящее» дыхание во сне встречались более чем у половины детей со среднетяжелой формой ИМ, помимо этого, у $70,52 \pm 4,21\%$ больных шейные и подчелюстные лимфатические узлы были увеличены в размерах, образовывали «пакеты», изменяя конфигурацию шеи, при этом оставались мягко-эластическими, чувствительными при пальпации, не были спаяны между собой и подлежащими тканями, не имели местных признаков воспаления. Практически у всех пациентов со среднетяжелой формой заболевания к концу первой недели отмечалась гепатоспленомегалия разной степени выраженности. Пальпаторно определялся ровный, мягко-, реже плотноэластический край печени, нередко чувствительный при пальпации. Селезенка пальпировалась гладкая, эластической консистенции, чувствительная (табл. 1).

При тяжелых формах ИМ вышеперечисленные симптомы были более яркими и продолжительными. На момент госпитализации в стационар у всех больных имели выраженные проявления лимфопролиферативного синдрома. К третьему дню болезни у 92% (69/75 чел.) больных отмечалось отсутствие носового дыхания, которое становилось «храпящим», рот оставался полуоткрытым, появлялись одутловатость лица и пастозность век, пациенты жаловались на сильные боли в горле, усиливающиеся при глотании. Образование «пакетов» шейных лимфоузлов от 3,5 x 5,0 см до 6,0 x 7,0 см в диаметре, с изменением конфигурации шеи наблюдалось у 94,6% (71/75 чел.). Явления тонзиллофарингита отмечалось у всех детей с тяжелой формой заболевания без исключения, кроме того, местный процесс носил преимущественно пленчатый 62% (47/75 чел.) и пленчато-некротический — 29,3% (22/75 чел.) характер, миндалины при этом чаще всего соприкасались по средней линии. Увеличение размеров печени и селезенки так же отмечалось у всех обследованных нами детей с тяжелой формой ИМ, своих максимальных значений паренхиматозные органы достигали ко второй неделе заболевания, когда гепатомегалия достигала $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ x 4(6) x 4(6) см из-под края реберной дуги, при этом при пальпации не отмечалось выраженной болезненности печени, не смотря на плотноэластическую консистенцию. Селезенка выступала из-под края ребра до + 3(6) см, пальпаторно имела мягкую гладкую консистенцию (табл. 1).

При изучении показателей периферической крови (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, атипичные мононуклеары) у наблюдаемых нами детей выявлены существенные различия в зависимости от степени тяжести ИМ.

В остром периоде заболевания у пациентов обеих групп 86% (172/200) отмечался лейкоцитоз, при этом у больных со среднетяжелой формой ИМ регистрировалось повышение лейкоцитов до $18 \times 10^9/\text{л}$, а во II группе — от $17 \times 10^9/\text{л}$ до $32 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз —

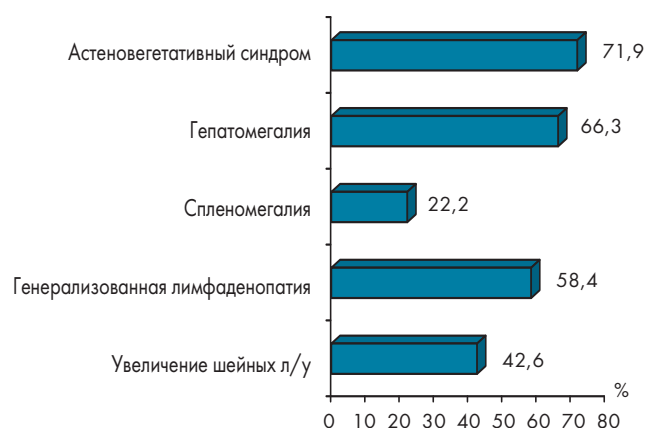


Рисунок 2. Клинические симптомы ИМ у наблюдаемых больных на момент выписки из стационара

Figure 2. Clinical symptoms of infectious mononucleosis in observed patients at the time of discharge from the hospital

57,2% (31,5; 66,0) и 65,1% (35,5; 75,0) соответственно ($p \leq 0,005$). Средний показатель СОЭ был на уровне $17,06 \pm 5,02$ мм/час у больных со среднетяжелыми формами заболевания, тогда как с тяжелыми — $23,11 \pm 6,04$ мм/час с максимальным повышением до $43,21 \pm 5,13$ мм/час ($p \leq 0,005$). Содержание атипичных мононуклеаров колебалось от 6 до 23% в I группе и только у 11,2% (14/125 чел.) больных их количество составило 24,01% (12,02; 43,11), в то же время во II группе у 75,3% (64/85 чел.) детей данный показатель составил 33,02% (16,4; 56,03), а у 17,6% (15/85 чел.) пациентов достигал более высоких значений — $43,01 \pm 7,02\%$ ($p \leq 0,005$).

При анализе биохимических показателей крови при поступлении в стационар в обеих группах наблюдаемых больных отмечалось умеренное повышение АЛТ, АСТ 56,5% (113/200 чел.) и тимоловой пробы 35,5% (71/200). Так, у больных тяжелой формой ИМ при исследовании функциональной активности печени в острый период заболевания выявлялось повышение трансаминаз у 87,05% (74/85 чел.), при этом значения в 2,3 раза превышали показатели пациентов среднетяжелой формой ИМ и составили $53,11 \pm 8,91$ Ед/л ($p \leq 0,005$). Кроме того, проведенное в первые сутки госпитализации биохимическое исследование, позволило установить достоверные различия между группами при определении тимоловой пробы: при среднетяжелой форме ИМ этот показатель составил $7,24 \pm 3,14$ Ед и отмечался у 11% (22/200 чел.) больных, тогда как при тяжелых формах болезни значение тимоловой пробы достигало $12,03 \pm 7,91$ Ед у 24,5% (49/200 чел.) больных, что согласуется с данными ряда исследователей [8, 11, 12].

Анализируя клинико-лабораторные проявления ИМ, в зависимости от этиологического фактора, нами также выявлены достоверные различия. Так при тяжелых формах заболевания в большинстве случаев —

80% (68/85 чел.) имела место микст-инфекция, где наибольший процент приходился на сочетание ВЭБ + ЦМВ — 69,1% (47/68 чел.), у 11,7% (8/68 чел.) больных ВЭБ сочетался с ВГЧ-6 типа и в 19,1% (13/68 чел.) — диагностирована ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6 типа. Лишь у 14,1% (12/85 чел.) пациентов с тяжелой формой заболевания верифицирована только ВЭБ-этиология, а у 5,8% (5/85 чел.) больных — ЦМВ-этиология ИМ.

При этиологической расшифровке диагноза у пациентов со среднетяжелой формой заболевания в 40% случаев установлена ВЭБ-этиология (50/125 чел.), у 36,8% (46/125 чел.) — верифицирован ЦМВ, у 11,2% (14/125 чел.) — обнаружен ВГЧ-6 типа, а в 12% (15/125 чел.) случаев имела место микст-инфекция с сочетанием ВЭБ + ЦМВ, ВЭБ + ВГЧ-6, ВЭБ + ЦМВ + ВГЧ-6.

Обратная динамика клинических симптомов острого периода заболевания так же зависела от формы тяжести заболевания и характеризовалась купированием симптомов интоксикации, синдрома тонзиллита и выраженности лимфопролиферативного синдрома, восстановлением носового дыхания, уменьшением размеров печени и селезенки, а также нормализацией показателей гемограммы.

Обращает на себя внимания тот факт, что на момент выписки из инфекционного стационара только 55,5% (111/200 чел.) пациентов не имели клинических проявлений заболевания, тогда как у 44,5% (89/200 чел.) детей полного клинического выздоровления не произошло. У таких реконвалесцентов чаще других выявлялся астеновегетативный синдром — 71,9% (64/89 чел.), сохранялись гепатомегалия — 66,3% (59/89 чел.) и спленомегалия 22,2% (18/89 чел.). У 58,4% (52/89 чел.) детей определялись проявления генерализованной лимфаденопатии, у 42,6% (38/89 чел.) сохранялись увеличенными только шейные лимфоузлы (рис. 2).

При выписке повышенные значения АЛТ в I группе сохранялись только у 4% (5/125 чел.) пациентов, во II группе — у 24,7% (24/85 чел.), что указывает на статистически значимые различия между ними. Повышенные значения АСТ при выписке регистрировались чаще во II группе (16,4% — 14/85 чел.) по сравнению с больными I группы (1,6% — 2/125 чел.) ($p \geq 0,001$).

Заключение

Результаты динамического наблюдения за пациентами позволили установить, что ИМ у детей характеризуется набором таких ярких клинических симптомов как лихорадка, генерализованная лимфаденопатия с преобладанием увеличения шейных лимфоузлов, заложенность носа, «храпящее» дыхание, тонзиллофарингит, гепатоспленомегалия. В ходе изучения было выявлено, что выраженность и продолжительность вышеуказанных симптомов, а также гематологические изменения определяют тяжесть ИМ.

Статистической значимости между тяжестью ИМ и возрастом обнаружено не было. В то время как отягощенный преморбидный фон оказывал неблагоприятное влияние и предрасполагал к развитию более тяжелых вариантов болезни. Так, среди тяжелых форм заболевания дети с отягощенным преморбидным фоном выявлялись в 3,4 ($p \leq 0,005$) раза чаще, чем среди среднетяжелых форм.

У преобладающего числа больных регистрировалась среднетяжелая форма заболевания, клиническая картина которой характеризовалась явлениями инфекционного токсикоза, выраженными изменениями со стороны лимфоидного аппарата, увеличением печени и селезенки.

Тяжесть течения ИМ была тесно связана с выраженностью изменений в ротоглотке. Нами выявлен параллелизм между степенью поражения зева и увеличением регионарных, в первую очередь, тонзиллярных лимфатических узлов. При обильных наложениях на миндалины отмечалось увеличение лимфатических узлов до 5—6 сантиметров в диаметре. Длительность периода наложений также достоверно отличалась в сравнении с тяжелым течением ИМ ($p \leq 0,005$).

Таким образом, клиничко-лабораторная картина инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей различается по степени выраженности основных клинических синдромов, с достоверными различиями показателей периферической крови. Тяжелые формы ИМ отличались максимально выраженными изменениями показателей гемограммы (процент атипичных мононуклеаров и лимфоцитоз были достоверно выше по сравнению со среднетяжелыми вариантами заболевания).

Результаты биохимического исследования крови также позволили установить достоверные различия медиан маркеров, связанных с нарушением функции печени преимущественно у больных с тяжелой формой ИМ.

При сравнительном анализе клиничко-лабораторных проявлений ИМ были выявлены статистически значимые различия в зависимости от этиологического фактора, что отражается на тяжести течения болезни, выраженности изменений гематологических показателей и биохимических сдвигов. Этот факт диктует необходимость лабораторной верификации этиологически значимого агента и уточнение фазы инфекционного процесса, что важно для прогноза и исходов ИМ.

Обратная динамика симптомов ИМ у детей также зависела от формы тяжести заболевания и происходила медленно, у половины больных на момент выписки оставались те или иные клинические проявления болезни. Это диктует необходимость оптимизации терапии ИМ у детей и наблюдения пациентов амбулаторно.

Выявление клиничко-лабораторных критериев, маркирующих степень тяжести ИМ у детей показало необходимость углубленной оценки состояния преморбид-

ного фона, клинических и биохимических показателей крови, уточнения этиологии заболевания с целью прогнозирования рисков развития тяжелых форм и неблагоприятного исхода болезни.

Литература/References:

1. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ — ассоциированными патологиями и у здоровых лиц. Вопросы вирусологии. 2015; 60(2):11–17. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich V.E. Epstein-Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and in healthy individuals. *Voprosy Virologii=Questions of Virology*. 2015; 60(2):11–17. (In Russ.)]
2. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Савинков П.А., Бошняк Р.Е., Лысенкова М.Ю., Корниенко М.Н., Веселовский П.А., Бурмистров Е.М., Лебедева Т.М., Маркин П.А. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей. Детские инфекции. 2017; 16(3):10–19. [Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Savinkov P.A., Boshyan R.E., Lysenkova M.Y., Kornienko M.N., Veselovsky P.A., Burmistrov E.M., Lebedeva T.M., Markin P.A. Significance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(3):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-10-19>]
3. Собчак Д.М., Волский Н.Е., Свинцова Т.А. [и др.] Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции. СТМ. 2014; 6(3):118–127. [Sobchak D.M., Volsky N.E., Svintsova T.A. [et al.] Human immune system and features of the pathogenesis of herpetic infection. *STM*. 2014; 6(3):118–127. (In Russ.)]
4. Хохлова З.А., Попова О.А., Чуйкова К.И., Якимов В.Л., Минакова Ю.В., Петрова Е.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии. Журнал инфектологии. 2017; 9(3):67–73. [Khokhlova Z.A., Popova O.A., Chuikova K.I., Yakimov V.L., Minakova Yu.V., Petrova E.I. Infectious mononucleosis in children: features of the course of the disease depending on the types of antiviral therapy. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2017; 9(3):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-67-74>]
5. Goswami R., Shair K. H., Gershburt E. Molecular diversity of IgG responses to Epstein-Barr virus proteins in asymptomatic Epstein-Barr virus carriers. *The Journal of General Virology*. 2017; 99(9):2343–2350.
6. Харламова Ф.С., Н.Ю. Егорова, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева, Е.В. Симонова. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. Педиатрия. 2017; 96(4):42–47. [Kharlamova F.S., N.Yu. Egorova, O.V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonov. The role of herpes virus infection types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatrics=Pediatriya*. 2017; 96(4):42–47. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47]
7. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом. ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2013:70. [Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to children with infectious mononucleosis. FSBU National Research Institute of Children's Infections FMBA of Russia, 2013:70. (In Russ.)]
8. Пат. 2172956 РФ, МПК G01N 33/53, G01N 33/536, G01N 33/48. Способ диагностики тяжелых форм инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр у детей. О.А. Аксенов, А.А. Букина, О.В. Родионова. НИИ детских инфекций. №2000101936; заявл. 26.01.2000; опубл. 27.08.2001. 7с. [Pat. 2172956 RF, MPK G01N 33/53, G01N 33/536, G01N 33/48. Method for diagnosis of severe forms of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children. Aksenov O.A., Bukina A.A., Rodionova O.V. Research Institute of Children's Infections. №2000101936; announced 26.01.2000; published 27.08.2001. 7p. (In Russ.)]
9. Поспелова Н.С., Постановова Н.О., Сатюкова М.О., Дерюшева А.Ю., Пермякова А.В. К вопросу о критериях тяжести инфекционного мононуклеоза у госпитализированных детей. Детские инфекции. 2020; 19(1):26–28. [Pospelova N.S., Postanogova N.O., Satyukova M.O., Deryusheva A.Yu., Permyakova A.V. On the criteria for the severity of infectious mononucleosis in hospitalized children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(1):26–28 (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-26-28]
10. Андреева А.А., Иккес Л.А. Клинико-гематологическая характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, у детей первого года жизни. Сибирское медицинское обозрение. 2016; 100(1):91–99. [Andreeva A.A., Ikkes L.A. Clinical and hematological characteristics of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children of the first year of life. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye=Siberian Medical Review*. 2016; 100(1):91–99. (In Russ.)]
11. Тимченко В.Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017:527. [Timchenko V.N. *Diseases of civilization (measles, EBV mononucleosis) in pediatric practice: A guide for doctors*. St. Petersburg: SpetsLit, 2017:527. (In Russ.)]
12. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Иккес Л.А. Изменение чувствительности лейкоцитов периферической крови к интерферону-α2 in vitro у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр в динамике заболевания. Инфекция и иммунитет. 2017; 7(1):85–90. [Kurtasova L.M., Shakina N.A., Ikkes L.A. Changes in the sensitivity of peripheral blood leukocytes to interferon-α2 in vitro in children with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in the dynamics of the disease. *Infektsiya i Immunitet=Infection and Immunity*. 2017; 7(1):85–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-85-90>]
13. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, Ide F, Kojima M, Kusama K. Epstein-Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. *The Japanese Dental Science Review*. 2017; 53(3):95–109.

Статья поступила 24.04.22

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

Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при персистенции вируса Эпштейна-Барр у детей с хроническим гастритом

Е. П. Ситникова¹, Е. М. Спивак¹, О. М. Манякина²

¹Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

²Медицинский центр «Здоровье», Ярославль, Россия

Цель — установить влияние персистенции вируса Эпштейна-Барр на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей.

Методы исследования. Обследовано 324 ребенка в возрасте 6–16 лет с хроническим гастритом. Анализировали клинико-анамнестические данные, результаты эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки желудка, генетического типирования *Hp* с выявлением генов патогенности *VacA*, *CagA*, *IceA*, *BabA*. Персистенцию вируса Эпштейна-Барр определяли по обнаружению его ДНК в материалах гастробииопсии. У 110 больных исследовали титр антител класса G к париетальным клеткам желудка.

Результаты исследования. У детей с хроническим гастритом в 49,1% случаев обнаруживался вирус Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка. У этих пациентов ее колонизация высокопатогенными штаммами *Hp* выявлялась в 1,8 раза чаще по сравнению с больными, у которых инфицирование данным вирусом отсутствовало. Персистенция вируса Эпштейна-Барр способствовала увеличению выраженности воспаления, появлению признаков неопределенной атрофии слизистой оболочки и у абсолютного большинства детей не сопровождалась повышением титра антител к париетальным клеткам желудка.

Заключение. Персистенция вируса Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите способствует инфицированию ее высокопатогенными штаммами *Hp* и выраженному воспалению. Не получено данных, указывающих на роль вируса Эпштейна-Барр в формировании атрофического или аутоиммунного гастрита в детском возрасте.

Ключевые слова: хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, вирус Эпштейна-Барр, дети

Morphofunctional state of the gastric mucosa in children with chronic gastritis and the persistence of Epstein-Barr virus

E. P. Sitnikova¹, E. M. Spivak¹, O. M. Manyakina²

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

²Medical Center «Health», Yaroslavl, Russia

The aim is to establish the effect of the persistence of the Epstein-Barr virus on the morphofunctional state of the gastric mucosa in chronic gastritis in children.

Methods. 324 children aged 6–16 years with chronic gastritis were examined. We analyzed clinical and anamnestic data, the results of esophagogastroduodenoscopy with biopsy, genetic typing of *Hp* with the identification of pathogenicity genes *VacA*, *CagA*, *IceA*, *BabA*. The persistence of the Epstein-Barr virus was determined by the detection of its DNA in the materials of gastrobiopsy. The titer of class G antibodies to gastric parietal cells was studied in 110 patients.

The results of the study. In children with chronic gastritis, Epstein-Barr virus was detected in the gastric mucosa in 49.1% of cases. In these patients, its colonization by highly pathogenic *Hp* strains was detected 1.8 times more often than in patients who had no infection with this virus. The persistence of the Epstein-Barr virus contributed to an increase in the severity of inflammation, the appearance of signs of indefinite atrophy of the mucous membrane and in the absolute majority of children was not accompanied by an increase in the titer of antibodies to the parietal cells of the stomach.

Conclusion. The persistence of Epstein-Barr virus in the gastric mucosa in chronic *Hp*-associated gastritis contributes to its infection with highly pathogenic *Hp* strains and severe inflammation. No data have been obtained indicating the role of Epstein-Barr virus in the formation of atrophic or autoimmune gastritis in childhood.

Keywords: chronic gastritis, gastric mucosa, Epstein-Barr virus, children

Для цитирования: Е.П. Ситникова, Е.М. Спивак, О.М. Манякина. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при персистенции вируса Эпштейна-Барр у детей с хроническим гастритом. Детские инфекции. 2022; 21(2):34-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-34-37

For citation: E.P. Sitnikova, E.M. Spivak, O.M. Manyakina. Morphofunctional state of the gastric mucosa in children with chronic gastritis and the persistence of the Epstein-Barr virus. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):34-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-34-37

Информация об авторах:

Ситникова Елена Павловна (Sitnikova E., MD), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; sep.med@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-9025-974X

Спивак Евгений Маркович (Spivak E., MD), д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; spivak58@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8770-1007

Манякина Ольга Михайловна (Manyakina O.), заведующая гастроэнтерологическим отделением медицинского центра «Здоровье», Ярославль; omanyakina5135@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2057-2711

В последние годы появились публикации, в которых обсуждается роль герпесвирусов в развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Наибольший интерес в данном контексте вызывает вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), относящийся к 4 типу семейства *Herpesviridae*. ВЭБ инфицирова-

но до 95% населения планеты [1], и он достаточно часто обнаруживается в СОЖ [2]. В результате ряда исследований было установлено, что персистенция ВЭБ при хроническом гастрите приводит к увеличению выраженности и активности воспаления СОЖ у детей и подростков. Однако, в отношении влияния

ВЭБ на ее морфофункциональное состояние остается много дискуссионных вопросов. В частности, существуют противоречивые данные о его роли в формировании атрофического и аутоиммунного гастрита в детском возрасте. Это диктует необходимость дальнейшего изучения ВЭБ-инфекции при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Цель работы — установить влияние персистенции вируса Эпштейна-Барр на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей.

Материалы и методы исследования

В течение 2009—2019 гг. в условиях гастроэнтерологического стационара обследовано 324 пациента с хроническим гастритом (ХГ) в возрасте 6—16 лет, в том числе 148 мальчиков и 176 девочек. Дизайн работы предусматривал оценку клинко-анамнестических данных, эзофагогастродуоденоскопию с биопсией СОЖ, диагностику пилорического хеликобактериоза по наличию *Helicobacter pylori* (Hr) в гистологическом материале или нахождению в нем ДНК инфекта с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). У 172 пациентов проводили генетическое типирование Hr с выявлением основных факторов патогенности: гена вакуолизирующего цитотоксина A (VacA), цитотоксин-ассоциированного гена A (CagA), генов цитотоксичности IceA и blood-group-

associated binding adhesin (BabA). Персистенцию ВЭБ определяли по обнаружению ДНК вируса в гастробиоптатах. Для оценки структуры генома Hr и наличия ВЭБ в СОЖ применяли метод ПЦР с использованием наборов фирмы «ДНК-Технологии». Морфологическое исследование СОЖ проводили в соответствии со стандартной визуально-аналоговой шкалой. У 110 больных исследовали титр антител класса G к париетальным клеткам желудка методом иммуноферментного анализа (наборы фирмы «Orgentec», Германия).

Математическая обработка цифрового материала проведена с помощью программы StatPlus 2009. Вычисляли средние значения показателей (M), их ошибки (m), среднеквадратическое отклонение (SD). Вариационные ряды проверяли на соответствие закону нормального распределения (признак Шапиро-Уилка), в зависимости от его результатов применяли критерии Стьюдента или Манна-Уитни. Достоверность различий относительных величин (%) определяли с использованием углового преобразования Фишера.

Результаты и их обсуждение

У абсолютного большинства детей (84,6%) диагностирован Hr-ассоциированный ХГ; персистенция ВЭБ обнаружена в 49,1% случаев. При генетическом типировании Hr выявлено, что высокопатоген-

Таблица 1. Выраженность воспаления слизистой оболочки желудка у детей с Hr-ассоциированным гастритом при персистенции вируса Эпштейна-Барр (%)

Выраженность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка/ The severity of the inflammatory process in the gastric mucosa	Персистенция ВЭБ/ Persistence EBV		Персистенция высокопатогенных штаммов Hr/ Persistence of highly pathogenic strains Hr	
	Нет (-)	Есть (+)	Нет (-)	Есть (+)
Тело желудка/Stomach body				
Воспаление отсутствует/ There is no inflammation	30,1	9,4***	32,7	17,2
Незначительное/Insignificant	49,3	28,1***	50,3	20,8***
Умеренное/Moderate	7,1	34,3***	14,6	36,7***
Выраженное/Severe	3,5	28,2***	2,4	25,3***
Антральный отдел/Antrum				
Воспаление отсутствует/ There is no inflammation	7,8	1,9*	19,6	2,7*
Незначительное/Insignificant	46,7	16,1***	49,4	15,9***
Умеренное/Moderate	27,8	24,1	22,8	37,6
Выраженное/Severe	7,7	57,9***	8,2	43,8***

* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,005$

Таблица 2. Результаты исследования уровня антител к париетальным клеткам желудка у детей с хроническим Нр-ассоциированным гастритом

Table 2. Results of the study of the level of antibodies to the parietal cells of the stomach in children with chronic Нр-associated gastritis

Показатель/Indicator	Персистенция ВЭБ/ Persistence EBV	
	Нет (-)	Есть (+)
Титр антител к париетальным клеткам, ед/мл Titer of antibodies to parietal cells, units/ml	4,5 ± 0,6	5,7 ± 0,8
% детей с повышением титра антител % of children with increased antibody titer	10,2	12,9

значимых межгрупповых различий нет, $p > 0,05$

ные штаммы бактерии колонизировали СОЖ у ВЭБ-положительных пациентов в 1,8 раза чаще, чем у ВЭБ-отрицательных (35,9% и 20,2% соответственно, $p < 0,05$).

В результате ряда исследований установлено, что наиболее выраженные морфологические изменения СОЖ регистрируются при бактериально-вирусном коинфицировании (Нр + ВЭБ). Это проявляется дистрофией поверхностного эпителия, диффузной инфильтрацией собственной пластинки, лимфофолликулярной гиперплазией СОЖ, увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов как в фундальном, так и в антральном отделах желудка, усилением внутриэпителиальной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации СОЖ [4, 5, 6]. Степень повреждения слизистой оболочки прямо зависит от степени обсеменения и спектра микроорганизмов, присутствующих в очаге воспаления [7, 8].

При оценке патоморфологической картины СОЖ нами установлено, что персистенция ВЭБ сопровождается увеличением выраженности воспалительного процесса. При генетическом типировании Нр выявлено, что высокопатогенные штаммы бактерии колонизировали СОЖ у ВЭБ-положительных пациентов в 1,8 раза чаще, чем у ВЭБ-отрицательных (35,9% и 20,2% соответственно, $p < 0,05$), при этом степень колонизации высокопатогенными штаммами Нр была значительно выше в антральном отделе желудка (табл. 1). Увеличение числа высокопатогенных штаммов при сочетании Нр инфекции и ВЭБ можно объяснить иммуносупрессией вследствие длительной персистенции как вирусного, так и бактериального агента в СОЖ.

Появление атрофических изменений в СОЖ является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении риска развития аденокарциномы желудка [9]. Влияние персистенции ВЭБ на возникновение атрофии СОЖ у детей практически не изучено. Имеются данные, что у ВЭБ и Нр-положительных пациентов дет-

ского возраста она выявляется чаще, чем при отсутствии ВЭБ [10]. Мы регистрировали такую же закономерность. Так при наличии ВЭБ в СОЖ, морфологические признаки атрофии в теле желудка обнаружены в 13%, в антральной области в 67% случаев против 4% и 41% у ВЭБ-отрицательных больных ($p < 0,01$). У 80% детей с ХГ атрофия соответствовала дефиниции «начальная». Динамическое наблюдение с повторными морфологическими исследованиями через 6 и 12 месяцев позволило установить, что ее признаки подвергались обратному развитию или исчезали по мере снижения выраженности и активности воспаления. Следовательно, такая атрофия не является истинной, связана со смешанной клеточной инфильтрацией и отеком СОЖ, поэтому рассматривается как неопределенная или ложная [10, 11, 12].

У детей с ВЭБ-ассоциированным ХГ некоторыми авторами выявлено повышение титра антител к париетальным клеткам желудка (АПКЖ), на основании чего делается заключение о наличии у таких больных аутоиммунного гастрита [7]. Однако, этот признак без учета клинико-анамнестических и морфологических данных не может рассматриваться в качестве диагностического критерия аутоиммунного поражения СОЖ [8].

По нашим данным, у детей с Нр-ассоциированным хроническим гастритом повышение уровня АПКЖ выявлялось в 7,7% случаев, при этом отсутствовали какие-либо клинические, эндоскопические или морфологические симптомы, дающие основание для постановки диагноза «аутоиммунный гастрит». Процент детей, у которых концентрации АПКЖ были выше референсных значений, практически одинаков у ВЭБ-положительных и ВЭБ-отрицательных пациентов. Также не было достоверных различий в титре АПКЖ (табл. 2).

Заключение

Персистенция вируса Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка при хроническом Нр-ас-

социированном гастрите обнаруживается у 49,1% детей. Она сопровождается увеличением частоты выявления высокопатогенных штаммов Нр, выраженного воспаления и неопределенной атрофии, с большей частотой определяющихся в антральном отделе желудка. Присутствие данного инфекта у абсолютного большинства пациентов не вызывает повышения плазменного уровня антител к париетальным клеткам желудка, а также появления морфологических признаков аутоиммунного гастрита и, следовательно, не может рассматриваться в качестве причины формирования этого заболевания в детском возрасте.

Литература/References:

1. Понежаева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна-Барр. Реферативный медицинский журнал. 2019; 10:36–41.
[Ponezhaeva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical forms of Epstein-Barr viral infection. *Referativnyj Medicinskij Zhurnal=Abstract Medical Journal*. 2019; 10:36–41. (in Russ.).]
2. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейн-Барр-вирусной инфекции. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(4):5–12.
[Volynets G.V., Havkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Ju. Features of morphological changes of the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infections. *Voprosy Detskoj Ddietologii=Questions of Children's Dietetics*. 2018; 16(4):5–12. (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-5-12].
3. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л. и др. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейна-Барр. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(2):4–9.
[Volynets G.V., Havkin A.I., Nikonov E.L. i dr. Endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper digestive tract in children, depending on the infection of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr. *Dokazatel'naja Gastrojenterologija=Evidence-based Gastroenterology*. 2018; 7(2):4–9. (in Russ.). DOI 10.17116/dokgastro2018724].
4. Долгалева И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. Лечащий врач. 2021; 24(2): 30–34.
[Dolgaleva I.V., Kareva E.N., Ljaljukova E.A., Pavlova N.V. Chronic gastritis: from the histological protocol to the justification of etiopathogenetic therapy. *Lechashhij Vrach=The Attending Physician*. 2021; 24(2):30–34. (in Russ.). DOI: 10.26295/OS.2021.76.84.006].
5. Kartika A.V., Lizasa H., Ding D. et al. Application of biopsy samples used for *Helicobacter pylori* urease test to predict Epstein-Barr virus-associated cancer. *Microorganisms*. 2020; 8(6):923.
Doi.org/10.3390/microorganisms8060923
6. Сидоркин А.О. Многофакторный анализ оценки наличия и степени выраженности атрофического гастрита. Медицинский академический журнал. 2010; 2(10): 64–68.
[Sidorkin A.O. Multifactorial analysis of the assessment of the presence and severity of atrophic gastritis. *Medicinskij Akademicheskij Zhurnal=Medical Academic Journal*. 2010; 2(10):64–68. (in Russ.).]
7. Матошина И.В., Ливзан М.А., Саламакина О.Ф. Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна-Барр. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 12 (112): 74–78.
[Matoshina I.V., Livzan M.A., Salamahina O.F. Chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2014; 12(112):74–78. (in Russ.).]
8. Дубская Е.Е., Афанасенкова Т.Е. Частота выявления герпесвирусной инфекции у больных с язвенной болезнью желудка, индуцированной *Helicobacter pylori*, в зависимости от проводимой терапии. Международный научно-исследовательский журнал. 2020; 12(102), часть 2:129–132.
[Dubskaya E.E., Afanasenkova T.E. The frequency of detection of herpesvirus infection in patients with gastric ulcer induced by *Helicobacter pylori*, depending on the therapy. *Mezhdunarodnyi Nauchno-issledovatel'skii Zhurnal*. 2020; 12 (102), part 2:129–132. (in Russ.).]
9. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(2):63–65.
[Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. On the issue of atrophic gastritis in childhood. *Voprosy Detskoj Dietologii=Questions of Children's Dietetics*. 2013; 11(2):63–65. (in Russ.).]
10. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(4):38–45.
[Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy Detskoj Dietologii=Questions of Children's Dietetics*. 2015; 13(4):38–45. (in Russ.).]
11. Волюнец Г.В., Хавкин А.И. Инфекционные маркеры и аутоантитела к париетальным клеткам желудка при хроническом гастрите у детей. Журнал инфектологии. 2017; 9(1): 49–50.
[Volynets G.V., Havkin A.I. Infectious markers and autoantibodies to the parietal cells of the stomach in chronic gastritis in children. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2017; 9(1):49–50. (in Russ.).]
12. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1):25–29.
[Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood. *Voprosy Detskoj Ddietologii=Questions of Children's Dietetics*. 2017; 15(1):25–29. (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2017-1-25-29].

Статья поступила 20.12.21

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

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

Маркетинговая оценка потенциала российского фармацевтического рынка в рамках этиотропной терапии детей, больных кампилобактериозом

Д. Д. ДЕМЧЕНКО¹, К. Д. ЕРМОЛЕНКО², Ю. В. ЛОБЗИН², И. А. НАРКЕВИЧ¹,
О. Д. НЕМЯТЫХ¹, В. Н. ТИМЧЕНКО³, Ю. В. МАТЛАШЕВСКАЯ¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

В работе проведены анализ подходов к этиотропной терапии и структурная оценка ассортимента лекарственных средств для лечения кампилобактериоза у детей. Использованы методы контент-анализа, группировки, агрегирования данных, сравнительного и маркетингового анализа. Информационную базу исследования составили Государственный реестр лекарственных средств, федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кампилобактериозом, европейские и американские клинические рекомендации, а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Результаты. Сравнительный анализ показал, что в российских клинических рекомендациях представлено 15 международных непатентованных наименований, применяемых для этиотропной терапии кампилобактериоза. Проведенный анализ по странам-производителям лекарственных препаратов демонстрирует, что лидирующие позиции в структуре предложения занимают российские производители (68,26%). Структуризация по лекарственным формам позволяет выделить таблетированные позиции (47,46%). При этом 36,47% ассортимента лекарственных препаратов разрешены к применению с 12 лет, что лимитирует реализацию современных подходов к рациональной этиотропной терапии кампилобактериоза в педиатрии. Структурный анализ ассортимента фармацевтических субстанций идентифицирует существенный вклад в структуру импорта китайских производителей (46,30%), что, в свою очередь, обосновывает перспективы импортозамещения. Решение задачи по повышению качества оказания медицинской помощи детям с кампилобактериозом определяет перспективы дальнейших исследований, базирующихся на принципах доказательной медицины с применением инструментов математико-статистического и фармакоэкономического анализов.

Ключевые слова: кампилобактериоз, острые кишечные инфекции, этиотропная терапия, анализ ассортимента, маркетинговое исследование

Marketing assessment of the potential of the Russian pharmaceutical market in the framework of etiotropic therapy of children with campylobacteriosis

D. D. Demchenko¹, K. D. Ermolenko², Yu. V. Lobzin², I. A. Narkevich¹, O. D. Nemyatykh¹,
V. N. Timchenko³, Yu. V. Matlashevskaya¹

¹St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

²Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

The paper analyzes approaches to etiotropic therapy and structural assessment of the range of drugs for the treatment of campylobacteriosis in children. The methods of content analysis, grouping, data aggregation, comparative and marketing analysis were used. The information base of the study was the State Register of Medicines, federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with campylobacteriosis, European and American clinical guidelines, as well as instructions for the medical use of drugs.

Comparative analysis showed that Russian clinical guidelines contain 15 international non-proprietary names used for the etiotropic therapy of campylobacteriosis. The analysis carried out by drug producing countries shows that the leading positions in the supply structure are occupied by Russian producers (68.26%). Structuring by dosage forms makes it possible to single out tablet positions (47.46%). At the same time, 36.47% of the range of drugs are approved for use from the age of 12, which limits the implementation of modern approaches to the rational etiotropic therapy of campylobacteriosis in pediatrics. Structural analysis of the range of pharmaceutical substances identifies a significant contribution to the structure of imports of Chinese producers (46.30%), which, in turn, justifies the prospects for import substitution. Solving the problem of improving the quality of medical care for children with campylobacteriosis determines the prospects for further research based on the principles of evidence-based medicine using the tools of mathematical-statistical and pharmacoeconomic analyses.

Keywords: campylobacteriosis, acute intestinal infections, etiotropic therapy, assortment analysis, marketing research

Для цитирования: Демченко Д.Д., Ермоленко К.Д., Лобзин Ю.В., Наркевич И.А., Немятых О.Д., Тимченко В.Н., Матлашевская Ю.В. Маркетинговая оценка потенциала российского фармацевтического рынка в рамках этиотропной терапии детей, больных кампилобактериозом. Детские инфекции. 2022; 21(2):38-45. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-38-45

For citation: Demchenko D.D., Ermolenko K.D., Lobzin Yu.V., Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Timchenko V.N., Matlashevskaya Yu.V. Marketing assessment of the potential of the Russian pharmaceutical market in the framework of etiotropic therapy of children with campylobacteriosis. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):38-45. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-38-45

Информация об авторах:

Демченко Дина Динорьевна (Demchenko D., PhD), к.ф.н., доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-8736-3298>; siukaeva.dina@pharminnotech.com

Ермоленко Константин Дмитриевич (Ermolenko K., PhD), к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ФГБУ ДНҚЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>; ermolenko.kd@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович (Lobzin Yu., MD), президент ФГБУ ДНҚЦИБ ФМБА России; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, академик РАН, д.м.н., профессор; Санкт-Петербург; <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>; niidi@niidi.ru

Наркевич Игорь Анатольевич (Narkevich I., MD), д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>; igor.narkevich@pharminnotech.com

Немятых Оксана Дмитриевна (Nemyatykh O., MD), д.ф.н., доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-5933-2120>; oksana.nemyatykh@pharminnotech.com

Тимченко Владимир Николаевич (Timchenko V., MD), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>; timchenko220853@yandex.ru

Матлашевская Юлия Вадимовна (Matlashevskaya Yu.), студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России; matlashevskaya.yuliya@pharminnotech.com

Убиквитарность острых кишечных инфекций (ОКИ), их значительный вклад в заболеваемость и колоссальные затраты на лечение и профилактику определяют несомненную актуальность для изучения. При этом одним из лидеров как по распространенности, так и по тяжести инфекционного процесса среди всех ОКИ у детей является кампилобактериоз, развивающийся в условиях инфицирования патогенными для человека видами бактерий рода *Campylobacter* [1–5].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно кампилобактериозом болеет 550 миллионов человек (в том числе 220 миллионов детей младше 5 лет). Данные групп ученых из Западной Европы, Австралии и Северной Америки свидетельствуют о том, что это заболевание является основной причиной острых энтероколитов с геморрагическими проявлениями в стуле («bloody diarrhea», гемоколиты) у детей младшего возраста [1]. Ежегодный экономический ущерб от кампилобактериоза только в США составляет не менее 1,7 миллиарда долларов [2]. В нашей стране информация о заболеваемости данной инфекцией из-за трудности лабораторной диагностики собирается фрагментарно и не даёт полного представления об истинных масштабах распространения данного заболевания [2–4].

Клиническая картина развития кампилобактериоза в педиатрии сопровождается симптомами интоксикации, патология протекает в виде локализованных гастроинтестинальных (с диареей, рвотой), реже генерализованных (септических) форм и нередко сопровождается токсикоаллергической симптоматикой. Инкубационный период длится от 1 до 10 дней, чаще 2–5 дней. В зависимости от дозы возбудителя, состояния пищеварительного тракта, а также особенностей иммунного реагирования ребёнка инфекционный процесс может протекать как в виде легкой инфекции со скудными диспепсическими явлениями, так и в тяжелых формах с выраженными интоксикационным и диарейным синдромами. Смертность детей от данной инфекции составляет менее 2,4 на 1000 всех случаев лабораторно подтвержденного заболевания [1].

Помимо «классических» форм кампилобактериоза, характеризующихся преимущественно симптомами острого гастроэнтерита, доказана возможность развития септицемии, постинфекционного артрита, синдрома Ги-

ена-Барре и Миллера-Фишера [3]. Особого внимания заслуживают данные о частом развитии воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) а также функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта после перенесенной инфекции [1–5, 12–16].

Лечение кампилобактериоза в России основано на проведении комплекса лечебных мероприятий, включающих лечебно-охранительный режим, соблюдение диеты, а также применение комбинирований медикаментозной этиотропной (антибактериальной), патогенетической (пробиотики, ферментные препараты, сорбенты) и симптоматической терапии [15–16].

Вопросы этиотропного лечения детей с кампилобактериозом отличаются сложностью, что обусловлено рядом факторов, в том числе возрастающей резистентностью возбудителя ко многим используемым антибактериальным препаратам. В то же время, при отсутствии своевременной и адекватной этиотропной терапии вероятность развития негладкого течения (рецидивы, осложнения) кампилобактериоза составляет 10–20% [3–5, 8].

Эффективность антибактериальной терапии кампилобактериоза рассмотрена в нескольких крупных исследованиях. Так, данные мета-анализа позволяют заключить, что антимикробная терапия уменьшает продолжительность диспепсических явлений на 1,3 дня (95% ДИ 0,6–2,0 дня). При этом установлено, что наибольшей эффективности в элиминации симптомов удается добиться при назначении препаратов в течение первых трех дней болезни [5, 11].

Рынок лекарственных средств, применяемых для этиотропной терапии детей, больных кампилобактериозом, представлен 110 торговыми наименованиями, что затрудняет выбор конкретного лекарственного препарата практическими врачами и определяет необходимость структурного анализа ассортиментной матрицы [10, 17, 19–22].

Цель исследования — провести маркетинговую оценку потенциала российского фармацевтического рынка в рамках этиотропной фармакотерапии детей, больных кампилобактериозом.



Рисунок 1. Структуризация ассортимента лекарственных препаратов для терапии кампилобактериоза у детей по международным непатентованным наименованиям

Figure 1. Structuring the drug assortment for the treatment of the campylobacteriosis by the international non-proprietary names

Материалы и методы исследования

Маркетинговый анализ проводился в рамках стандартов этического и профессионального поведения международного кодекса ICC/ESOMAR [18]. В процес-

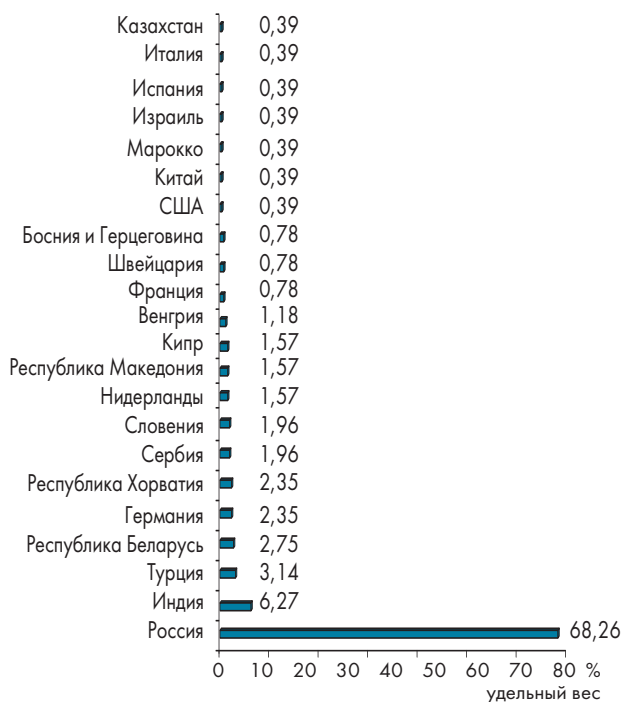


Рисунок 3. Структуризация ассортимента лекарственных препаратов для терапии кампилобактериоза по странам-производителям

Figure 3. Structuring the drug assortment for the treatment of the campylobacteriosis by manufacturing country



Рисунок 2. ТОП-20 позиций по торговым наименованиям

Figure 2. TOP-20 positions by the trade names

се работы использованы методы контент-анализа, агрегирования данных, группировки, структурного, сравнительного и маркетингового анализа. Информационную базу исследования составили данные федеральных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям, больным кампилобактериозом, предназначенные для применения в медицинских организациях Российской Федерации, европейские и американские клинические рекомендации, данные ГРЛС по состоянию на 18.02.2021, а также инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов [6, 7]. Обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2016.

Результаты и их обсуждение

Анализ клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям, больным кампилобактериозом, свидетельствует, что в России в качестве стартовой этиотропной терапии используются препараты группы J01FA — «Макролиды». При этом предпочтение отдаётся азитромицину, что обусловлено его относительной безопасностью и низким уровнем наблюдаемой резистентности микроорганизмов. В европейских клинических рекомендациях препаратом выбора также является азитромицин, в качестве альтернативной терапии допускается применение доксициклина (с 8 лет) или ципрофлоксацина (с 17 лет). Американский подход также выделяет азитромицин, однако у ряда пациентов (в частности, при подозрении на генерализованную инфекцию) в качестве альтернативной терапии препаратами выбора являются позиции, разработанные на ос-

Таблица 1. Сравнительная характеристика российских и зарубежных клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям, больным кампилобактериозом

Table 1. Comparative characteristics of domestic and foreign clinical guidelines for medical care of children with campylobacteriosis

МНН	Федеральные клинические рекомендации	Европейские клинические рекомендации	Клинические рекомендации США
J01FA-«Макролиды»			
Азитромицин*	+	+	+
Кларитромицин*	+	—	—
Эритромицин*	+	—	—
Спирамицин*	+	—	—
Джозамицин*	+	—	—
Мидекамицин*	+	—	—
J01DH-«Карбапенемы»			
Меропенем**	+	—	—
Имипенем + Циластатин**	+	—	—
J01GB- «Прочие аминогликозиды»			
Амикацин**	+	—	—
Нетилмицин**	+	—	—
A07AX-«Прочие кишечные противомикробные препараты»			
Нифуроксазид**	+	—	—
J01BA-«Амфениколы»			
Хлорамфеникол**	+	—	—
J01AA-«Тетрациклины»			
Тетрацилин**	+	—	+
Доксицилин**	—	+	+
G01AX-«Прочие антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний»			
Фуразолидон**	+	—	—
Нифурател**	+	—	—
J01MA-«Фторхинолоны»			
Ципрофлоксацин**	—	+	+
J01EE-«Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом (включая его производные)»			
Ко-тримоксазол**	—	—	+

* — Стартовая терапия, ** — Альтернативная терапия, * — Starter therapy, ** — Alternative therapy

нове ципрофлоксацина, ко-тримоксазола и тетрациклинов (табл. 1).

Рациональная длительность применения антибактериальных препаратов в условиях нарастающих проявлений кампилобактериоза составляет 5—7 дней. В ряде случаев при быстром полном разрешении симптомов заболевания допустимо сокращение длительности приема препаратов до 3—4 дней. В то же время, у пациентов с иммуносупрессией целесообразно применение более длительного курса антибиотиков (7—14 дней). Стоит отметить, что у пациентов с тяжёлыми формами инфекции могут применяться карбапенемы. Кроме того, исследованиями российских авторов показана высокая эффективность комбинации макролидов с аминогликозидами на фоне септического течения кампилобактериоза, что позволяет расширить перечень медицинских технологий [1, 2, 6, 7, 18, 19].

Поскольку эффективность лечения кампилобактериоза у детей определяется, в первую очередь, этиотропной терапией, проводимой в соответствии с клиническими рекомендациями, на следующем этапе исследования нами проведена комплексная оценка ассортиментной матрицы лекарственных препаратов в исследуемом сегменте национального фармацевтического рынка.

Анализ российского рынка лекарственных препаратов для лечения кампилобактериоза у детей проводился в соответствии с перечнем позиций, обозначенных в соответствующих клинических рекомендациях [10]. Оценка ассортимента позволила выделить 15 МНН для фармакотерапии кампилобактериоза у детей, преобладающими из которых являются азитромицин (29,80%), кларитромицин (14,92%) и нифуроксазид — 13,33% (рис. 1).

Установлено, что в структуре предложения лекарственных препаратов для терапии кампилобактериоза у

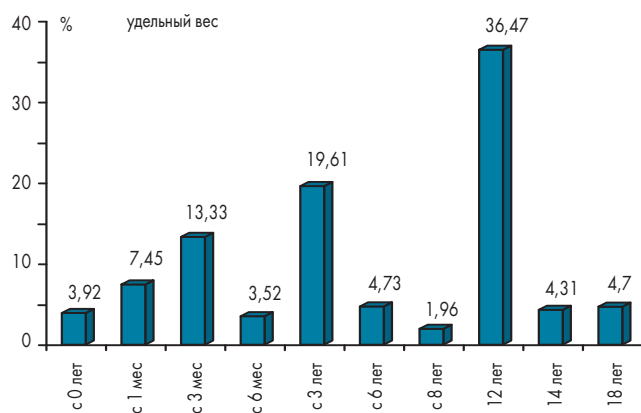


Рисунок 4. Структуризация ассортимента лекарственных препаратов для терапии кампилобактериоза по особенностям применения в педиатрии

Figure 4. Structuring the drug assortment for the treatment of the campylobacteriosis according to the peculiarities of their use in pediatrics

детей по торговым наименованиям преобладают азитромицин (7,06%) и левомицетин (6,27%), иные —

Таблица 2. ТОП-20 производителей препаратов для терапии кампилобактериоза по держателям регистрационного удостоверения

Table 2. TOP-20 manufacturers of campylobacteriosis therapy drugs by registration certificate holders

Держатель регистрационного удостоверения	Доля, %
ООО «Атолл»	3,85
ОАО «Синтез»	3,46
ООО «Промомед Рус»	2,69
АО «Авва Рус»	2,69
АО «Алиум»	2,31
ООО «Озон»	2,31
АО «Вертекс»	2,31
Эбботт Лэбораториз ГмбХ	2,31
Плива Хрватска д.о.о.	2,31
АО «Верофарм»	1,92
АО «Крка, д.д., Ново место»	1,92
ПАО «Биосинтез»	1,92
ОАО «Авексима»	1,92
ПАО «Красфарма»	1,92
Хемофарм А.Д.	1,92
ОАО «Дальхимфарм»	1,54
ООО «Ирис»	1,54
Сановель Фармако-индустриальная торговая компания	1,54
Астеллас Фарма Юроп Б.В.	1,15
АО «Фармасинтез»	1,15
Иные	57,31
Итого:	100,00

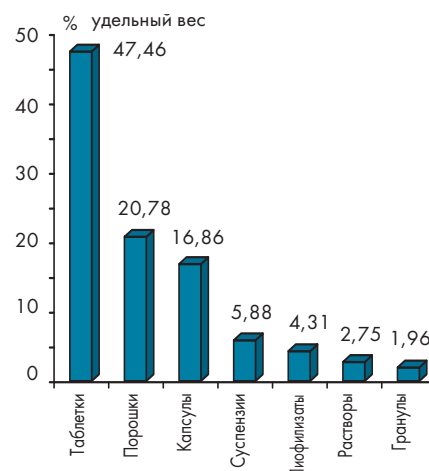


Рисунок 5. Структуризация ассортимента лекарственных препаратов для терапии кампилобактериоза по лекарственным формам

Figure 5. Structuring the drug assortment for the treatment of the campylobacteriosis by dosage form

52,58% (рис. 2).

Анализ препаратов, предназначенных для терапии кампилобактериоза у детей, демонстрирует преобладание фармакотерапевтической группы J01FA-«Макролиды» (49,80%). Выявлено, что препараты российского происхождения охватывают 68,26% структуры ассортимента (рис. 3). При этом среди предприятий-производителей лидирующую позицию занимает российская компания ООО «Атолл» с охватом 3,85%, иные — 57,31% (табл. 2). Стоит отметить, что значительная (36,47%) доля препаратов разрешена к применению у детей с 12 лет (рис. 4).

Установлено, что в структуре предложения преобладают таблетированные лекарственные формы с охватом 47,46% рынка (рис. 5).

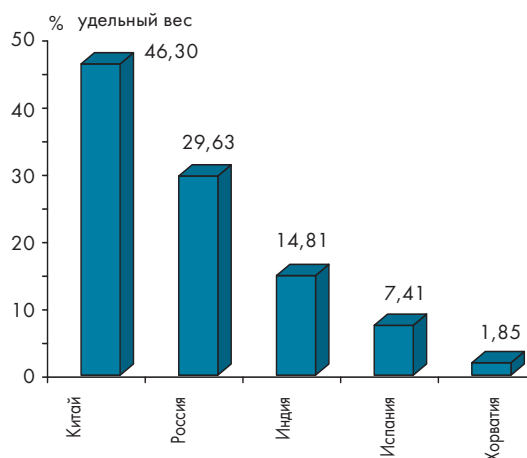


Рисунок 6. Структуризация ассортимента фармацевтических субстанций по странам-производителям

Figure 6. Structuring of the assortment pharmaceutical substances by manufacturing country

Таблица 3. ТОП-5 лекарственных препаратов по значению Индекса Вышковского
Table 3. TOP-5 drugs by the values of the Vyshkovsky Index

№	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование	Значение Индекса Вышковского
1	Энтерофурил	Нифуроксазид	0,46
2	Азитромицин	Азитромицин	0,35
3	Вильпрафен	Джозамицин	0,14
4	Левомецетин	Хлорамфеникол	0,13
5	Макмирор	Нифурател	0,10

Оценка предложения фармацевтических субстанций на российском рынке позволяет утверждать, что подавляющее (46,30%) число позиций представлено китайскими производителями, на долю российских активных фармацевтических субстанций приходится 29,63% (рис. 6). При этом субстанции представлены в двух формах выпуска — порошки и гранулы, которые составляют 88,89% и 11,11%, соответственно.

Стоит отметить, что лидирующие позиции среди предприятий-производителей занимают две иностранные компании: Чжецзян Ланхуа Фармасьютикал Ко.Лтд. (16,72%) и Наньцзин Байцзинью Фармасьютикал Ко.Лтд. (12,96%), что указывает на определенную зависимость от поставок сырья из-за рубежа (рис. 7).

Оценка индекса Вышковского, как опережающего индикатора рынка, определяемого отношением количества запросов определённого бренда к общему числу запросов в системе RLSNET за определенный период времени показывает, что наибольшим информационным спросом пользуется препарат «Энтерофурил» (0,46) (табл. 3).

В результате анализа данных составлен макроконтур лекарственных препаратов, который демонстрирует преимущество российских позиций (68,26%), сформированных в основном производителем ООО «Атолл» (3,85%). В структуре предложения преобладают препараты группы J01FA — «Макролиды» (49,80%). Отмечено, что значительная часть позиций представлена в виде таблетированных лекарственных форм (47,46%). В структуре ассортимента преобладают препараты на основе МНН азитромицин (29,80%) и торгового наименования азитромицин (7,06%). Обращает на себя внимание тот факт, что 36,47% ассортимента лекарственных препаратов разрешены к применению с 12 лет. В структуре ассортимента фармацевтических субстанций преобладают позиции, репрезентированные китайскими производителями (46,30%), наибольшую долю среди держателей регистрационного удостоверения охватывает Чжецзян Ланхуа Фармасьютикал Ко. Лтд. (16,72%). Основная часть субстанций поставляется из-за рубежа в виде порошков (88,89%). По показате-

лю индекса Вышковского лидирующую позицию занимает нифуроксазид с коэффициентом 0,46 (рис. 8).

Закключение

Выбор препарата для этиотропной терапии остаётся одним из наиболее сложных вопросов, с которыми сталкивается педиатр при лечении инфекционных патологий у детей. Результаты анализа ассортиментной матрицы лекарственных препаратов, базирующейся на действующих клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям, больным кампилобактериозом, свидетельствуют о преимущественном заполнении российского фармацевтического рынка противомикробными препаратами, представленными российскими производителями. При этом степень вовлеченности российских фармацевтических

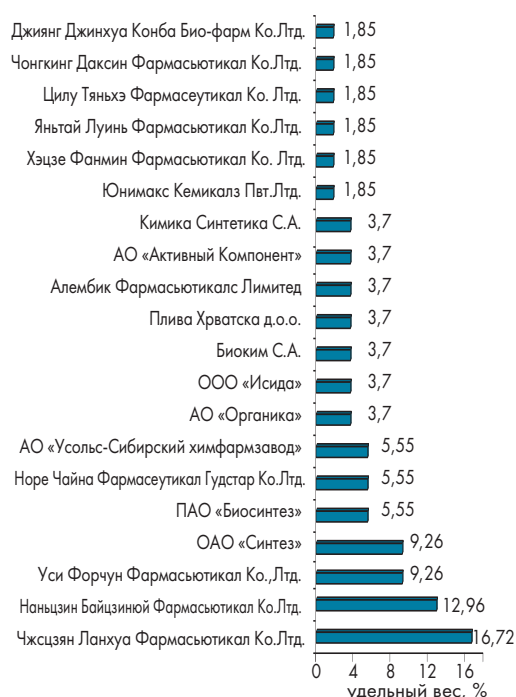


Рисунок 7. Структуризация ассортимента фармацевтических субстанций по держателю регистрационного удостоверения
Figure 7. Structuring of the assortment pharmaceutical substances by registration certificate holder

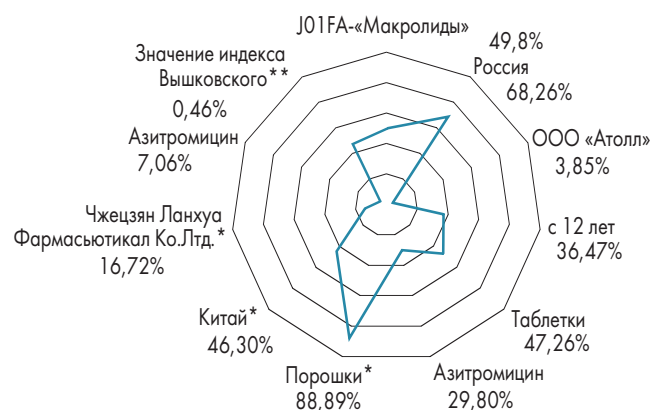


Рисунок 8. Ассортиментный макроконтур фармацевтического рынка лекарственных средств для терапии кампилобактериоза у детей

* Показатели макроконтура для фармацевтических субстанций

** Индекс нифуроксазида

Figure 8. Assortment macrocontours of the pharmaceutical market of drugs for the therapy of campylobacteriosis

* Macrocontour indicators of the pharmaceutical substances

** Nifuroxazide index

компаний в формирование сегмента фармацевтических субстанций не достигает 25%, что, в свою очередь, обосновывает перспективы импортозамещения. Наличие возрастных ограничений для 1/3 позиций позволяет утверждать, что ассортиментная матрица не позволяет в полной мере обеспечить реализацию современных подходов к рациональной этиотропной терапии кампилобактериоза у детей, регламентированных клиническими рекомендациями и соответствующих современному уровню развития педиатрической науки и практики. Решение задачи по повышению качества оказания медицинской помощи детям с кампилобактериозом определяет перспективы дальнейших исследований, базирующихся на принципах доказательной медицины с применением инструментов математико-статистического и фармакоэкономического анализов.

Литература/References:

- Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(2):113–118. [Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Skripchenko N.V., Grigor'ev S.G. Etiological and epidemiological features of concomitant acute intestinal infections in children. *Journal Infectology*. 2020; 12(2): 113–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-113-118>.]
- Ермоленко К.Д., Потапова Т.В., Ермоленко Е.И. Особенности клинического течения кампилобактериоза у пациентов различных возрастных групп. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019; 2:18–19. [Ermolenko K.D., Potapova T.V., Ermolenko E.I. Features of the clinical course of campylobacteriosis in patients of different age groups. *Gastroenterology of Saint Petersburg*. 2019; 2:18–19. (In Russ.)]
- Стеценко В.В., Ефимочкина Н.Р. Механизмы формирования антибиотикорезистентности бактерий рода *Campylobacter*. Анти-

биотики и химиотерапия. 2018; 63; 9–10.

- [Stetsenko V.V., Efimochkina N.R. The Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria of The Genus *Campylobacter*. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018; 63(9–10):61–68. (In Russ.)]
- Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Новокшенов А.А., Новосад Е.В., Россина А.Л., Шамшева О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика кампилобактериоза у детей. *Педиатрия*. 2017; 96(6):53–56. [Molochkova O.V., Kovalev O.B., Novokshonov A.A., Novosad E.V., Rossina A.L., Shamsheva O.V. Clinical and epidemiological characteristics of campylobacteriosis in children. *Pediatrya=Pediatrics*. 2017; 96(6):53–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-53-56>]
- Ермоленко К.Д., Мартенс Э.А., Болдырева Н.П., Ермоленко Е.И. Рациональная терапия кампилобактериоза у детей. *Фарматека*. 2019; 26(10):40–44. [Ermolenko K.D., Martens E.A., Boldyreva N.P., Ermolenko E.I. Rational therapy of campylobacteriosis in children. *Pharmateca*. 2019; 26(10):40–44. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.40-44>]
- Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx/> (дата обращения: 14.05.2021). [State registry of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx/> (In Russ.) (accessed 14.05.2021)]
- Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 25.05.2021). [Directory Vidal «Medicines in Russia». Available at: <https://www.vidal.ru/> (In Russ.) (accessed 25.05.2021)]
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным кампилобактериозом. URL: <http://niidi.ru/specialist/regulations/> (дата обращения: 25.05.2021). [Federal state budgetary institution «Children's research and clinical center for infectious diseases of the Federal medical and biological agency». Clinical recommendations (treatment protocol) for medical care for children with campylobacteriosis. Available at: <http://niidi.ru/specialist/regulations/> (In Russ.) (accessed 25.05.2021)]
- Наркевич И.А., Немытых О.Д., Медведева Д.М., Ладутко Ю.М., Тернинко Т.М., Загалов Д.Э., Михайлова Ю.В. Анализ российского рынка антибактериальных препаратов для педиатрии. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*. 2019; 10:52–56. [Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Medvedeva D.M., Ladutko Yu.M., Terninko T.M., Zagalov D.E., Mikhailova Yu.V. Analysis of the Russian market of antibacterial drugs for pediatrics. *Remedium*. 2019; 10:52–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-10-52-57>]
- Сиукаева Д.Д., Наркевич И.А., Немытых О.Д., Басакина И.И. Анализ госпитальных закупок противомикробных препаратов системного действия на фармацевтическом рынке Северо-Западного федерального округа. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2018; 41(4):672–686. [Siukaeva D.D., Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Basakina I.I. Analysis of hospital purchases of systemic antimicrobials in the pharmaceutical market of the Northwestern Federal District. *Scientific bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2018; 41(4):672–686. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-4-672-686>]
- Ермоленко К.Д., Болдырева Н.П., Мартенс Э.А., Железова Л.И., Сидоренко С.В., Суворов А.Н., Ермоленко Е.И. Необходимость индивидуального подбора пробиотиков, содержащих

- лактобациллы и энтерококки для повышения эффективности терапии кампилобактериоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 2:88–93.
- [Ermolenko K.D., Boldyreva N.P., Martens E.A., Zhelezova L.I., Sidorenko S.V., Suvorov A.N., Ermolenko E.I. The need for individual selection of probiotics containing lactobacilli and enterococci to increase the effectiveness of therapy for campylobacteriosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (2):88–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-88-93>]
12. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Кулдыркаева Е.В., Шумлянская В.Е., Сиукаева Д.Д. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы. *Фармация*. 2016; 63(7):3–7. [Narkevich I.A., Nemytykh O.D., Kuldrykaeva E.V., Shumlyanskaya V.E., Siukaeva D.D. Pharmacovigilance system: international experience and perspectives. *Pharmacy*. 2016; 63(7):3–7. (In Russ.).]
 13. Поздеева М.А., Османова Г.Ш., Ирхина И.Е. Кампилобактериоз среди жителей преарктической зоны европейского севера. *Вестник науки и образования*. 2019; 1:75–78. [Pozdeeva M.A., Osmanova G.Sh., Irkhina I.E. Campylobacteriosis among the inhabitants of the prearctic zone of the European north. *Bulletin of Science and Education*. 2019; 1: 75–78. (In Russ.).]
 14. Щербakov Т.И., Виноградов Н.А., Леонтьева Н.И., Грачёва Н.М., Филиппов В.С., Филиппова О.А. Морфология слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника при контаминации кампилобактером, криптоспоридиями и грибами рода *Candida*. *Морфологические ведомости*. 2017; 25(3):32–36. [Shcherbakov T.I., Vinogradov N.A., Leontyeva N.I., Gracheva N.M., Filippov V.S., Filippova O.A. The morphology of the duodenal mucosa, contaminated by campylobacter, cryptosporidium and fungi of species *Candida* in patients with irritable bowel syndrome. *Morphological statements*. 2017; 25(3):32–36. (In Russ.). [https://doi.org/10.20340/mvnm.17\(25\).03.32-36](https://doi.org/10.20340/mvnm.17(25).03.32-36)]
 15. Сергеев В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19(4):14–19. [Sergeev V.I. Modern Trends in Long-Term Dynamics of the Acute Intestinal Infectious Incidence of Bacterial and Viral Etiology. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19(4):14–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19>]
 16. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Коррекция дисбиотических нарушений, развивающихся при острых кишечных инфекциях у детей. *Русский медицинский журнал*. 2017; 5: 362–366. [Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Correction of dysbiotic disorders in acute intestinal infections in children. *Russian Medical Journal*. 2017; 5:362–366. (In Russ.).]
 17. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Сиукаева Д.Д., Павлушков И.В., Иванов Д.О., Панютина Я.В. Изучение затрат на фармакотерапию пациентов с внебольничной пневмонией в педиатрической практике с использованием математико-статистических методов анализа. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018; 11(4): 28–37. [Narkevich I.A., Nemytykh O.D., Siukaeva D.D., Pavlushkov I.V., Ivanov D.O., Panyutina Y.V. Costs of pharmacotherapy in pediatric patients with community-acquired pneumonia: mathematical and statistical analysis. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018; 11(4):28–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.4.028-037>]
 18. Международный кодекс ICC/ESOMAR по практике проведения маркетинговых и социальных исследований, изучения общественного мнения и анализа данных. URL: https://www.esomar.org/uploads/public/knowledge-and-standards/codes-and-guidelines/ICCESOMAR_Code_Russian_.pdf (дата обращения: 25.05.2021). [International code ICC/ESOMAR of practice for market and social research, opinion research and data analysis. URL: https://www.esomar.org/uploads/public/knowledge-and-standards/codes-and-guidelines/ICCESOMAR_Code_Russian_.pdf (accessed 25.05.2021)]
 19. Сиукаева Д.Д., Наркевич И.А., Тимченко В.Н. и др. Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018; 11(3):8–12. [Siukaeva D.D., Narkevich I.A., Timchenko V.N. et al. Study of the structure of drug consumption in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018; 11(3): 8–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012>]
 20. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Тимченко В.Н., Сиукаева Д.Д., Тернинко Т.М., Алексеева В.А. Структурный анализ ассортимента лекарственных средств для этиопатогенетической терапии детей, больных острыми вирусными инфекциями. *Формулы фармации*. 2020; 2(2):20–28. [Narkevich I.A., Nemytykh O.D., Timchenko V.N., Siukaeva D.D., Terninko T.M., Alekseeva V.A. Structural analysis of the range of drugs for etiopathogenetic therapy of children with acute viral infections. *Pharmacy Formulas*. 2020; 2(2):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/phf34093/2713-153X-2020-2-2-20-28>]
 21. Сиукаева Д.Д., Немытых О.Д., Наркевич И.А., Павленко Н.И. Комплексная маркетинговая оценка рынка лекарственных средств для лечения пневмонии у детей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 4:292–296. [Siukaeva D.D., Nemytykh O.D., Narkevich I.A., Pavlenko N.I. Comprehensive marketing assessment of the drug market for the treatment of pneumonia in children. *Development and registration of medicines*. 2017; 4:292–296. (In Russ.).]
 22. Сиукаева Д.Д., Баяндуров Д.А., Емелина О.С., Савельева Д.В., Павленко Н.И. Антибиотикотерапия внебольничной пневмонии в педиатрии: региональные аспекты. *Молодая фармация — потенциал будущего*. 2017; 912–917. [Siukaeva D.D., Bayandurov D.A., Emelina O.S., Savelyeva D.V., Pavlenko N.I. Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in pediatrics: regional aspects. *Young pharmacy is the potential of the future*. 2017; 912–917. (In Russ.).]

Статья поступила 11.04.22

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

Цистицеркоз человека, вызываемый *Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia martis*

С. Б. ЧУЕЛОВ, А. Л. РОССИНА

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

Актуальность проблемы цистицеркоза человека обусловлена широкой распространенностью данного заболевания, полиморфизмом и тяжестью клинических проявлений.

Целью работы является обобщение имеющихся сведений об этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении цистицеркоза человека.

Материалы и методы: проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 20 лет, в том числе, Интернет-ресурсов.

Закключение. Цистицеркозом во всем мире поражено несколько млн. человек. Клиника зависит от локализации цистицерков. Диагностика проводится на основе морфологического изучения полученного биоматериала, инструментальных, серологических и молекулярно-генетических методов исследования. В качестве этиотропной терапии применяют албендазол, празиквантел. По показаниям проводится хирургическое удаление цистицерков.

Ключевые слова: цистицеркоз, *Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia martis*

Human Cysticercosis caused by *Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia martis*

S. B. Chuelov, A. L. Rossina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The urgency of the problem of human cysticercosis is due to the widespread prevalence of this disease, polymorphism and the severity of clinical manifestations. The purpose and result of the work is to summarize the available information about the etiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, and treatment of human cysticercosis.

Conclusion. Cysticercosis affects several million people worldwide. The clinic depends on the location of the cysticercus. Diagnostics is carried out on the basis of a morphological study of the obtained biomaterial, instrumental, serological and molecular genetic research methods. Albendazole, praziquantel are used as etiotropic therapy. Surgical removal of cysticercus is performed according to indications.

Keywords: cysticercosis, *Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia martis*

Для цитирования: С.Б. Чуелов, А.Л. Россина. Цистицеркоз человека, вызываемый *Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia martis*. Детские инфекции. 2022; 21(2):46-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-46-50

For citation: S.B. Chuelov, A.L. Rossina. Human Cysticercosis caused by *Taenia solium*, *Taenia crassiceps*, *Taenia hydatigena*, *Taenia martis*. Children's Infections=Children's Infections. 2022; 21(2):46-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-46-50

Информация об авторах:

Чуелов Сергей Борисович (S. Chuelov, MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; chuelovsb@mail.ru; orcid.org/0000-0002-6737-4184

Россина Анна Львовна (A. Rossina, PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; rosann@bk.ru; orcid.org/0000-0002-5914-8427

Цистицеркоз (ЦЗ) — это ларвальный цестодоз, вызываемый представителями рода *Taenia*. Заболевание у человека связывается с личиночными формами *Taenia solium* (свиной цепень), *Taenia crassiceps*, *Taenia hydatigena* (собачий цепень), *Taenia martis* (куний цепень). Имагинальные и ларвальные тениозы широко распространены у диких, домашних животных и человека в различных регионах мира, включая Россию. Цистицерки (ЦК) локализуются в различных тканях и органах: центральной нервной системе (ЦНС), глазах, подкожной клетчатке, мышцах и др. ЦЗ является опасным заболеванием, приводящим к снижению качества жизни и летальному исходу [1, 2, 3, 4].

Цель работы: изучение современных аспектов этиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения ЦЗ.

Материалы и методы: проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 20 лет, в том числе, Интернет-ресурсов.

Цистицеркоз, вызываемый *Taenia solium*

Глобальная пораженность населения ЦЗ оценивается в 5—6 млн. человек, включая как минимум 400 тыс. случаев

в Латинской Америке, 1,5—3 млн. — в Африке к югу от Сахары и 3 млн. — в Китае. Более 2 млн. человек в мире страдают от эпилепсии, связанной с ЦЗ. Ежегодно в мире регистрируется более 50 тыс. летальных исходов, ассоциированных с ЦЗ. В России выявляются спорадические случаи ЦЗ. ЦЗ чаще встречается у детей старше 10 лет, подростков и взрослых в возрасте от 20 до 50 лет. Заражение происходит при заглатывании яиц свиного цепня с пищей, водой, грязными руками, в т.ч. при экзогенной и эндогенной аутоинвазии, частота которой оценивается в 5—25% [1, 2, 4, 5].

ЦК (*Cysticercus cellulosae*) представляют собой заполненные жидкостью полупрозрачные пузырьки эллипсоидной формы белого цвета размером 5—20 x 5—10 мм, внутри которых ввернуты шейка и сколекс. ЦК многодольковые (*Cysticercus racemosus*) расцениваются как дегенеративное состояние, связанное с локализацией и аномальной пролиферацией. Они уплощаются и вытягиваются в длинные образования из нескольких соединенных пузырей разного размера, с перетяжками и разветвлениями, достигающие длины 25—60 см. Рацемозные ЦК формируют

ся в свободном пространстве, таком как субарахноидальное, цистерны, желудочки мозга. Сколекс, как правило, не визуализируется или не жизнеспособен [1, 2, 3].

Собственно жизнеспособный ЦК называют везикулярной стадией. Спустя определенное время происходит гибель ЦК, стенки мутнеют, жидкость кисты загустевает, последняя со временем заполняется казеозным материалом (коллоидная стадия) и окружается воспалительным инфильтратом. На узловатой стадии образуются гранулемы с остатками паразитарных тканей, окруженные воспалительной реакцией. В итоге на месте кист остаются кальцифицированные рубцы; вокруг некоторых может быть остаточное воспаление [6, 7, 8, 9].

Клинические проявления возникают, когда ЦК становятся достаточно большими, чтобы оказывать давление на окружающие ткани, или когда погибают и вокруг них развивается выраженный воспалительный процесс. Инкубационный период составляет от нескольких месяцев до 2–5 и более лет. Выделяют нейроцистицеркоз (НЦ), глазной, подкожный, мышечный, другой (поражаются печень, легкие, почки, поджелудочная железа, кишечник, диафрагма, селезенка, брюшина, слюнные железы, периферическая нервная система) и диссеминированный ЦЗ. Часты сочетания различных локализаций. Может выявляться от одного до нескольких сотен ЦК в различных тканях и органах [3, 10].

Поражение ЦНС наблюдается у 60–90% пациентов с ЦЗ. Выделяют церебральный и спинальный; паренхиматозный (интрамедуллярный) и экстрапаренхиматозный НЦ [6, 11].

Церебральный НЦ. Церебральный паренхиматозный НЦ встречается чаще экстрапаренхиматозного. Поражаются большие полушария, базальные ганглии, реже — мозжечок, ствол мозга, таламус и др. Наиболее частыми симптомами являются судороги и головная боль, очаговая неврологическая симптоматика. Эти проявления часто носят перемежающийся характер. Возникают тошнота, рвота, головокружение, атаксия, спутанность сознания, психотические расстройства, прогрессирующая деменция. Осложнения могут включать гидроцефалию, менингит. Даже при отсутствии лечения некоторые ЦК спустя месяцы или годы рассасываются сами по себе. Исходами также могут быть судорожный синдром из-за кальцифицированных кист, стойкий неврологический дефицит. Цистицеркотический энцефалит — редкая и тяжелая форма паренхиматозного НЦ, вызываемая сотнями маленьких кист в головном мозге. Отмечается отек головного мозга и проявления энцефалита. Обычно возникает у детей и молодых людей в первые три десятилетия жизни. Начало заболевания острое или подострое, отмечаются признаки внутричерепной гипертензии, помутнение сознания, судороги. Часто заканчивается летальным исходом [3, 6, 7, 10].

Церебральный экстрапаренхиматозный НЦ разделяют на желудочковый, субарахноидальный (конвексиальный, латеральной (сильвиевой) борозды и базальный). Экстрапаренхиматозный НЦ более клинически агрессивен, поскольку кисты в ликворопроводящих путях продолжают расти. Желудочковые кисты локализуются по убыванию частоты в 4-м, боковых, 3-м желудочках, сильвиевом водопроводе. Поражения проявляются обструкцией ликворопроводящих путей, масс-эффектом, эпендимитом. Кисты 4-го желудочка могут вызвать преходящую закупорку путей оттока ликвора — синдром Бруна, характеризующийся

головной болью, тошнотой, рвотой, головокружением или потерей сознания, возникающими при изменении положения головы. Стеноз церебрального водопровода может быть связан с пароксизмальными головными болями и синдромом Парино (паралич вертикального взора). Субарахноидальные конвексиальные кисты обычно ведут себя как паренхиматозные. Однако они могут иногда расширяться и расти. Субарахноидальные латеральной (сильвиевой) борозды кисты представляют собой скопления кист или гигантские кисты, вызывающие масс-эффект. Отмечаются кальцификация по ходу средней мозговой артерии, воспаление прилегающего вещества мозга, инфаркты, кровоизлияния в мозг. Субарахноидальные базальные кисты сопровождаются наиболее тяжелыми поражениями. Возникает масс-эффект и воспаление в подпаутинном пространстве, в которое вовлекаются мозговые оболочки, прилегающее вещество мозга, отверстия основания черепа с проходящими нервами и сосудами. Развивающийся арахноидит приводит к отеку, инфарктам мозга, гидроцефалии и ущемлению нервов. Поражение хиазмы зрительных нервов может окончиться слепотой. Течение варьирует от легкой преходящей симптоматики в течение многих лет до стремительного опасного для жизни ухудшения состояния. Летальность высокая [6, 7, 10].

Спинальный ЦЗ составляет 1–3% всех случаев НЦ. Выделяют субарахноидальный (интрадуральный экстрамедуллярный), паренхиматозный (интрамедуллярный) и, значительно реже, — экстра(эпи)дуральный спинальный НЦ. Субарахноидальный спинальный НЦ встречается чаще паренхиматозного (до 80 % случаев) и обычно располагается на уровне шейного отдела. Паренхиматозный спинальный НЦ может возникать в результате гематогенного распространения; ЦК чаще расположены на уровне хорошо васкуляризованного грудного отдела. Спинальный НЦ приводит к развитию корешкового синдрома, менингита, поперечного миелита, мышечной слабости, парапарезам, тетрапарезам, нарушению функции тазовых органов, сексуальной дисфункции, сенсорным нарушениям [6, 7, 10, 11].

Подкожный ЦЗ проявляется наличием подкожных узлов размером от 0,5–4 см на груди, брюшной стенке, спине, конечностях, шее, лице, мошонке. Первое время узлы мягкие, подвижные и безболезненные; через несколько месяцев, вследствие воспалительной реакции, становятся отечными, болезненными. После гибели ЦК узлы уплотняются, а впоследствии постепенно исчезают; на их месте остаются кальцификаты [12, 13].

В мышцах ЦК остаются бессимптомными и жизнеспособными до 10 лет. Гибель личинки запускает воспалительную реакцию с клинической симптоматикой. Впоследствии остаются кальцификаты. Обычно поражаются мышцы плечевого пояса и бедра, а также языка. Образования безболезненные или проявляются болезненной припухлостью и нарушением функции. Кисты часто сложно пропальпировать, так как они находятся глубоко в толще тканей. Мышечный ЦЗ протекает в следующих клинических формах: миалгическая или миопатическая, узловатая (массоподобная, абсцессоподобная, псевдоопухоль) и псевдогипертрофическая. Когда личинка погибает, происходит вытекание жидкости из кисты, что вызывает сильную воспалительную реакцию и боль (миалгический тип). Киста перерождается, кистозная жидкость периодически проса-

чивается в окружающие ткани и накапливается вокруг кисты, приводя к развитию хронических воспалительных реакций (псевдоопухолевый тип). Многочисленные кисты, лежащие друг рядом с другом, придают мускулатуре равномерно увеличенный вид (ложная мышечная гипертрофия или «Геркулесова внешность»). Также мышечный ЦЗ проявляется миозитом, непроизвольным сокращением, мышечной слабостью, усталостью пораженных мышц. ЦЗ сердца протекает бессимптомно или с развитием миокардита, нарушений проводимости сердца, аритмий [14, 15, 16].

При оральном ЦЗ поражаются язык, губы, слизистая оболочка щеки, реже — десны, дно полости рта. Определяются безболезненные, четко очерченные образования под слизистыми оболочками ротовой полости. Может отмечаться дискомфорт во время приема пищи [17, 18].

Глазной ЦЗ. При внутриглазном ЦЗ ЦК могут свободно плавать в передней камере глаза или стекловидной теле, затеняя сетчатку. Киста визуализируется как полупрозрачная масса с плотным белым пятном (сколекс). Когда личинка погибает, жидкость начинает выделяться из кисты, прозрачность уменьшается, киста окружается зоной воспаления. Часто поражается субретинальная область. Обычно процесс односторонний. Описано присутствие множественных кист в одном глазу. Клинически отмечается болевой синдром и нарушение зрения. Могут развиваться иридоциклит, увеит, ретинит, витрит, отслойка и кровоизлияния в сетчатку, вторичная глаукома, катаракта, атрофия радужки, отек диска зрительного нерва. Воспалительные реакции в результате гибели и разрушения паразитов ведут к потере зрения. При экстра(пери)окулярном цистицеркозе кисты локализуются под конъюнктивой, в веках, глазодвигательных мышцах, тканях глазницы, слезной железе, ретро-орбитальной клетчатке, зрительном нерве. Развивается воспаление и масс-эффект. Отмечается болевой синдром, ограничение подвижности глаза, отек век, образования в веках или под конъюнктивой, гиперемия, проптоз или птоз, косоглазие, диплопия, нарушение зрения, орбитальный целлюлит, отек диска зрительного нерва [3, 10, 19].

При диссеминированном ЦЗ поражается множество различных органов и тканей с соответствующей симптоматикой [3, 13, 20].

Диагностика. В периферической крови может отмечаться эозинофилия. При НЦ в ликворе обычно выявляется умеренный лимфоцитарный и эозинофильный плеоцитоз, повышенный уровень белка. Проводится морфологическое изучение ЦК, удаленных хирургически путем, или биопсийного материала. Кальцифицированные ЦК любых локализаций визуализируются при рентгенологическом исследовании. В мягких тканях одиночные или множественные радиоплотные очаги имеют вытянутую форму, напоминающая «сигару» или «рисовое зерно» [7, 10, 21].

При НЦ большое значение имеет нейровизуализация. Идеальным вариантом является сочетание КТ и МРТ. Некистозный ЦК может проявляться очагами отека с постконтрастным усилением. Везикулярный ЦЗ. Содержимое кисты имеет характеристики, аналогичные таковым ликвора, т.е. гиподенсное при КТ, гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях (ВИ) и гиперинтенсивное на T2-ВИ. Внутри очага поражения виден эксцентрично расположенный сколекс, что является патогномоничным для этой стадии. Он гиперденсный на КТ, изогиперинтенсивный на T1-

и T2-ВИ при МРТ. Коллоидный ЦЗ. На КТ киста становится гиперденсной по отношению к ликвору, с перичистицеркозным гиподенсным отеком. Стенка кисты толстая и неровная, плохо очерченная, с постконтрастным усилением. Сколекс может не визуализироваться. Узловатый (зернистый) ЦЗ. КТ выявляет изоаттенуированную (изоденсную паренхиме) гранулему с гиператтенуированным кальцифицированным сколексом (картина «мишени») с усилением в виде узелка или кольца после введения контраста и незначительным периферическим отеком. На МРТ киста T1-изоинтенсивна, T2-изогипоинтенсивна по отношению к паренхиме с узловым или кольцевым усилением после контрастирования. Кальцифицированный ЦЗ. Эта стадия лучше визуализируется при КТ, чем на МРТ в виде «картечи», «крупной дроби» или «звездной ночи». В стадии кальцификации нет воспаления, некроза или отека окружающей паренхимы головного мозга, но развивается глиоз. Неполностью разрушенный паразит может сохранять антигенные свойства, что объясняет наличие окружающего отека и постконтрастного усиления некоторых поражений. Цистицеркотический энцефалит при КТ и МРТ проявляется диффузным отеком мозга, коллапсом желудочковой системы без смещения срединных структур и множественными небольшими кольцевидными или узловыми поражениями, распространенными по паренхиме головного мозга [7, 8, 9, 22, 23].

Экстрапаренхиматозные кисты трудно визуализировать, поскольку их плотность аналогична плотности ликвора. Их легче найти с помощью специализированных методов МРТ. ЦК в кортикальных бороздах небольшого размера из-за давления со стороны прилегающей паренхимы головного мозга. Их стадии развития аналогичны паренхиматозному ЦЗ. Кисты в латеральных (сильвиевых) бороздах и базальных цистернах могут расти непрерывно до больших размеров, становясь рацемозными ЦК. Может визуализироваться дегенерировавший сколекс. Внутрижелудочковые кисты не выявляются на КТ, так как они изогиподенсны по отношению к ликвору, вызывают расширение и деформацию желудочков. Диагностику также облегчает обнаружение у некоторых пациентов подвижности кисты внутри полости желудочка в ответ на движение головы, которое лучше визуализируется при МРТ. Субарахноидальный НЦ часто ассоциируется с гидроцефалией. Дегенерирующая киста может вызвать воспалительную реакцию окружающих мозговых оболочек, что проявляется контрастным усилением. Арахноидит выявляется при КТ или МРТ в виде участков усиления мягкой и паутинной оболочки [7, 8, 9, 22, 23].

Спинальный НЦ имеет сходие с церебральным КТ- и МРТ-проявления [8, 9, 21, 23].

Глазной ЦЗ диагностируется при офтальмоскопии. УЗИ глаза выявляет кистозное поражение с находящимся внутри экзогенным сколексом. При КТ определяется гиподенсное поражение со сколексом повышенной плотности внутри. Может наблюдаться усиление в виде обода по периферии и признаки воспаления прилегающих мягких тканей. Сколекс не визуализируется после гибели личинки. При МРТ обнаруживается четко выраженное поражение с плотностью жидкости и эксцентрическим сколексом внутри. В некоторых случаях наблюдается усиление периферического обода [19, 23].

При УЗИ мягких тканей (подкожная клетчатка, скелетная мускулатура) выявляются анэхогенные кистозные по-

ражения с эксцентрично расположенными, прилежащими к стенке гиперэхогенными образованиями (сколексы). При изменении положения тела пациента это образование демонстрирует подвижность. Гипоэхогенная область вокруг кист соответствует скоплению экссудата. Также ЦЗ может проявляться в виде кисты неправильной формы без сколекса внутри, а только с окружающим отеком. Хотя КТ при мышечном ЦЗ мало информативна, множественные кальцифицированные поражения визуализируются как «медовые соты», «пятна леопарда». МРТ эффективнее в определении локализации, стадии ЦК и лучше выявляет сколексы [12, 16, 23].

Серологические исследования направлены на выявление антипаразитарных антител в сыворотке крови или ликворе методами ИФА или иммуноблота. При одиночных ЦК чувствительность этих методов ниже. Наоборот, выздоравливающие от ЦЗ могут быть серопозитивными. Антиген ЦК выявляется методом ИФА в крови, ликворе, моче. При НЦ концентрация антигена выше в ликворе, чем в сыворотке крови. Концентрация антигена коррелирует с числом жизнеспособных ЦК. Антиген обычно присутствует у пациентов с субарахноидальным НЦ и реже выявляется при паренхиматозном. Концентрация антигена быстро уменьшается после успешной терапии. Молекулярно-генетические методы (ПЦР) позволяют обнаруживать нуклеиновые кислоты в образцах спинномозговой жидкости или тканях, полученных при биопсии [3, 5, 7, 10].

Лечение. НЦ. Режим дозирования албендазола (АЛ) из ГР ЛС МЗ РФ: больным с массой тела 60 кг и более — 400 мг 2 раза в сутки, менее 60 кг — 15 мг/кг/сут в 2 приема; максимальная суточная доза — 800 мг; курс лечения — 28–30 дней. За 2 дня до приема и первую неделю приема назначают глюкокортикостероиды (ГКС).

В мировой литературе имеются другие дозы и схемы дозирования. При одиночных паренхиматозных везикулярных и коллоидных цистах назначается АЗ 15 мг/кг/сут в течение 3 дней, при нескольких паренхиматозных кистах и при небольших экстрапаренхиматозных (конвексиальных) кистах — в течение 1 недели, при больших экстрапаренхиматозных кистах сильвиевой борозды и базальных цистерн (рацемозный цистицерк) — от 15 до 30 мг/кг/сут в течение 15–30 дней (могут потребоваться повторные курсы). При одиночных паренхиматозных везикулярных кистах празиквантел (ПЛ) назначается однодневным курсом в дозе 30 мг/кг в 3 приема каждые 2 часа, при нескольких паренхиматозных кистах — 50 мг/кг/сут в течение 15 дней. При выраженной воспалительной реакции и гигантских субарахноидальных кистах назначаются ГКС, при судорогах — противосудорожные препараты. При цистицеркотическом энцефалите цистицидные препараты противопоказаны; назначают ГКС и осмотические диуретики для уменьшения отека мозга и противосудорожные препараты; в рефрактерных случаях проводится декомпрессивная трепанация черепа. При зернистых и кальцинированных ЦК (одиночных или множественных) нет необходимости в цистицидной лекарственной терапии; по показаниям назначают противосудорожные препараты и ГКС. При гидроцефалии цистицидные препараты можно применять только после шунтирования, чтобы избежать дальнейшего увеличения внутричерепного давления в результате терапии. Кисты желудочков: эндоскопическая резекция кист; АЗ можно использовать только при небольших пора-

жениях боковых желудочков; шунт необходим пациентам с эпендимомом. НЦ позвоночника: целесообразно хирургическое удаление очагов поражения [6].

У больных с экстраокулярным ЦЗ хирургическое удаление показано при локализации кист под конъюнктивой и в веках; в остальных случаях может быть рекомендована медикаментозная терапия, включающая АЛ и ГКС. При внутриглазном ЦЗ рекомендовано удаление живого ЦК, т.к. противопаразитарные препараты приводят к гибели ЦК с развитием выраженной воспалительной реакции и потерей зрения. Системные ГКС назначаются до и после хирургического удаления ЦК. При оральном ЦЗ рекомендовано хирургическое удаление кист. ЦК скелетных мышц хирургическим путем удаляются при болезненных ощущениях, подкожные ЦК — при абсцедировании [3, 10, 12, 18, 19, 24].

Цистицеркоз, вызываемый *Taenia crassiceps*

Возбудителем является личинка цестоды *T. crassiceps*. ЦК (*Cysticercus longicollis*) имеет вид тонкостенного пузыря овальной или яйцевидной формы размером 2–9 × 1–4 мм. Окончательными хозяевами являются дикие животные, в основном — лисы, а также другие псовые, кошачьи, еноты, куньи, у которых имагинальные формы обитают в кишечнике. Промежуточными хозяевами служат грызуны, кроты, зайцеобразные, приматы и др. Изредка ЦК *T. crassiceps* встречается у плотоядных животных (собак, кошек, лис), которые становятся аберантными промежуточными хозяевами в результате, в том числе, аутоинвазии. *T. crassiceps* встречается в зонах умеренного климата Северного полушария (в Северной Америке, Евразии, в т.ч. — в России). Человек поражается очень редко. Заражение происходит с пищей или водой, контаминированными яйцами паразита. Скопления ЦК в местах травм предполагает возможность контактного заражения. Личинки *T. crassiceps* способны к бесполому размножению путем экзогенного и эндогенного почковывания и могут метастазировать в другие локалии. Фактором риска подкожного и мышечного ЦЗ был иммунодефицит, в т.ч. — ВИЧ-инфекция. Глазной ЦЗ и НЦ описаны у пациентов без иммуносупрессии. В подкожной клетчатке появляются увеличивающиеся массы, способные распространяться в другие локалии, включающие внутренние органы. Описана болезненная припухлость в мышечной ткани. В глазу ЦК обнаруживали под конъюнктивой, в передней камере. Известны случаи ЦЗ мозжечка и спинного мозга.

Цистицеркоз, вызываемый *Taenia hydatigena*

Возбудителем является личинка *T. hydatigena* (собачий цепень). ЦК *T. hydatigena* (*Cysticercus tenuicollis*) представляет собой крупный пузырь размером до 8–10 мм, наполненный слегка опалесцирующей прозрачной жидкостью, с инвагинированным сколексом на длинной шейке. Со временем происходит творожисто-гнильное перерождение и петрификация ЦК. Окончательными хозяевами являются собаки, волки, лисы, куницы, рыси, пумы, домашние кошки, медведи и др. Промежуточными хозяевами служат овцы, козы, крупный рогатый скот, свиньи, олени, лошади, мыши, крысы, зайцы, приматы, а также — хищники: домашние собаки и кошки, куницы, медведи. Инвазия, вызванная *T. hydatigena*, у животных встречается по всему миру, в том числе — на всей территории России; человек заражается редко. Сообщалось об обнаружении ЦК *T. hydatigena* в печени и брюшной полости человека.

Цистицеркоз, вызываемый *Taenia martis*

Возбудителем является личинка цестоды *T. martis* (куний цепень). ЦК (*Cysticercus tenuicollis*) представляет собой псевдосегментированные пузыри с свернутым сколексом и более узкой хвостовой частью размером 6—32 мм. Окончательными хозяевами являются куны, возможно — псовые и дикие кошки. Промежуточными хозяевами служат грызуны, насекомоядные млекопитающие, реже — приматы и др., у которых ЦК обычно развиваются в полостях тела. Человек является случайным хозяином. Заражение промежуточных хозяев происходит с пищей или водой, загрязненными фекалиями окончательных хозяев. *T. martis* относится к голарктическим видам и встречается в северных зонах умеренного климата Евразии (в т. ч. — в России), Северной Америки. ЦЗ, вызванный *T. martis*, был описан у небольшого числа больных. Известен внутриглазной, церебральный ЦЗ. При поражении брюшной полости отмечался прогрессирующий асцит и обнаруживалась опухолевидная масса.

Диагностика и лечение при цистицеркозе, вызываемым *T. crassiceps*, *T. hydatigena*, *T. martis*, в целом проводятся как при ЦЗ, вызванном *T. solium* [2, 3, 5, 25, 26].

Заключение

Таким образом, цистицеркоз, вызываемый личинками некоторых представителей рода *Taenia*, представляет собой опасное заболевание человека. Поражаются, в первую очередь ЦНС, а также подкожная клетчатка, скелетная мускулатура, глаза. Диагностика основывается на комплексе лабораторно-инструментальных методов, включающих УЗИ, КТ, МРТ, серологические, молекулярно-генетические исследования. Лечение включает противопаразитарную терапию, хирургическое удаление цистицерков. Знание особенностей клиники, диагностики и лечения цистицеркоза является актуальным для педиатров и инфекционистов.

Литература/References:

- Абуладзе К.И. Тениаты — ленточные гельминты животных и человека и вызываемые ими заболевания. Основы цестодологии. Под ред. К.И. Скрябина, Т.А. М.: Наука, 1964:163. [Abuladze K.I. *Teniaty — tapeworms of animals and humans and the diseases they cause. Fundamentals of cestodology*. Ed. K.I. Skryabin, T.A. M.: Nauka, 1964:163. (In Russ.)]
- Гаевская А.В. Мир паразитов человека. III. Цестоды и цестодозы пищевого происхождения. Севастополь: ООО «Колорит», 2017:358. [Gaevskaya A.V. *The world of human parasites. III. Cestodes and cestodoses of food origin*. Sevastopol: LLC «Colorit», 2017:358. (In Russ.)]
- Taeniasis, Cysticercosis and Coenurosis. <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/taenia.pdf>
- Flisser A., Craig P., Ito A. *Cysticercosis and taeniosis: Taenia solium, Taenia saginata and Taenia asiatica*. In: Oxford Textbook of Zoonoses: Biology, Clinical Practice, and Public Health Control (2 ed.). Edited by S.R. Palmer, L. Soulsby, P. Torgerson, D.W.G. Brown, 2011. DOI: 10.1093/med/9780198570028.003.0058
- Hoberg E.P. *Taenia* tapeworms: their biology, evolution and socioeconomic significance. *Microbes Infect.* 2002. 4(8):859—66. doi: 10.1016/S1286-4579(02)01606-4
- Brutto O.H.D. Neurocysticercosis. *The Neurohospitalist*. 2014. 4(4):205—212. doi:10.1177/1941874414533351
- Garcia H.H., Nash T.E., Del Brutto O.H. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol.* 2014. 13(12):1202—15. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70094-8
- Kimura-Hayama E.T., Higuera J.A., Corona-Cedillo R. et al. Neurocysticercosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2010. 30(6):1705—1719. doi: 10.1148/rq.306105522
- Zhao J., Lerner A., Shu Z. et al. Imaging spectrum of neurocysticercosis. *Radiology of Infectious Diseases*. 2015. 1:94—102.
- García H.H., Gonzalez A.E., Evans C.A., Gilman R.H. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*. 2003. 16. 362(9383):547—556. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14117-7
- Kim M., Rhim S.C., Khang S.K. Intramedullary spinal cysticercosis: a case report and review of literature. *Korean J. Spine*. 2014. 11(2): 81—84. doi:10.14245/kjs.2014.11.2.81
- Naren Satya S.M., Mayilvaganan K.R., Amogh V.N. et al. A Classic Case of Subcutaneous Cysticercosis: A Rare Case with Sonological Findings and Review of Literature. *Pol. J. Radiol.* 2016. 81:478—482. doi: 10.12659/PJR.898408
- Bothale K.A., Mahore S.D., Maimoon S.A. A rare case of disseminated cysticercosis. *Trop. Parasitol.* 2012. 2(2):18—141. doi:10.4103/2229-5070.105183.
- Kanhere S., Bhagat M., Phadke V., George R. Isolated intramuscular cysticercosis: a case report. *Malays J. Med. Sci.* 2015. 22(2): 65—68.
- Kumar S., Jain S., Kashikar S. Herculean appearance due to disseminated cysticercosis: case report. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2012. 5(12):1007—1008. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60192-8
- Vijayaraghavan S.B. Sonographic appearances in cysticercosis. *J. Ultrasound Med.* 2004. 23(3):423—427. doi: 10.7863/jum.2004.23.3.423
- Elias F.M., Martins M.T., Foronda R. et al. Oral cysticercosis: case report and review of the literature. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2005. 47(2):95—98. doi: 10.1590/S0036-46652005000200007
- Singh A., Gautam P., Handa A.C., Handa K.K. Oral Cysticercosis: A Case Series and Review of Literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018. 76(12):2572—2576. doi: 10.1016/j.joms.2018.07.012.
- Pushker N., Bajaj M.S., Chandra M., Neena. Ocular and orbital cysticercosis. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2001. 79(4):408—413. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.079004408.x
- Park S.Y., Kong M.H., Kim J.H., Song K.Y. Disseminated cysticercosis. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2011. 49(3):190—193. doi:10.3340/jkns.2011.49.3.190/
- Garcia L.S. *Diagnostic medical parasitology*. 5th ed. Washington, D.C., ASM Press, 2007.
- García H.H., Del Brutto O.H. Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop.* 2003. 87(1):71—78. doi: 10.1016/S0001-706X(03)00057-3
- Venkat B., Aggarwal N., Makhik S., Sood R. A comprehensive review of imaging findings in human cysticercosis. *Jpn. J. Radiol.* 2016. 34(4):241—257. doi: 10.1007/s11604-016-0528-4
- Kraft R. Cysticercosis: an emerging parasitic disease. *Am. Fam. Physician*. 2007. 76(1):91—96.
- Ntoukas V., Tappe D., Pfütze D. et al. Cerebellar cysticercosis caused by larval *Taenia crassiceps* tapeworm in immunocompetent woman, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 2013. 19(12):2008—2011. doi:10.3201/eid1912.130284
- Rudelius M., Brehm K., Poelcher M. et al. First case of human peritoneal cysticercosis mimicking peritoneal carcinosis: necessity of laparoscopy and histologic assessment for the correct diagnosis. *JMM Case Rep.* 2017. 4(6):e005097. doi:10.1099/jmmcr.0.005097

Статья поступила 28.10.21.

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

Трудности диагностики детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, в сочетании с ранней стадией первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр

Э. А. КАШИРИНА¹, Н. М. ЮГАЙ¹, О. Б. КАРАБАНОВА¹, Л. В. МАРКИНА¹, Е. В. БАБЕНКО¹, С. Г. ЗАГИДУЛЛИНА¹, О. А. ЛОМАКИНА¹, Н. И. КОЛГАНОВА², А. А. ГЛАЗЫРИНА^{2,3}, Ю. Ю. НОВИКОВА^{2,3}, А. Е. АНДЖЕЛЬ³, Ю. В. РОМАНОВА³, А. Ю. РТИЩЕВ^{3,4}, Д. Ю. ОВСЯНИКОВ^{2,3}, В. В. ГОРЕВ³

¹ГБУЗ «ДГП № 110 ДЗМ», г. Москва, РФ,

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, РФ

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, РФ

⁴ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС), ассоциированный с COVID-19 — это редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение, развивающееся через 1-6 недель после перенесенной новой коронавирусной инфекции, протекающее с лихорадкой и мультиорганным воспалением.

В статье представлено клиническое наблюдение мальчика в возрасте 10 лет с поражением кожи в дебюте ДМВС в виде полиморфной сыпи (эритема на щеках, сыпь в виде кружевного рисунка на туловище и конечностях, петехии), с одновременным обнаружением маркеров ранней стадии первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), а также развитием гемофагоцитарного синдрома, что потребовало исключения X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностического поиска при кожных проявлениях в дебюте ДМВС, а также возможность сочетания ДМВС с другими инфекциями, в частности с ЭБВ-инфекцией.

Ключевые слова: детский мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19, экзантема, вирус Эпштейна-Барр, гемофагоцитарный синдром

Challenges in diagnostic research of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in combination with the early stage of Epstein-Barr virus infection

E. A. Kashirina¹, N. M. Yugay¹, O. B. Karabanova¹, L. V. Markina¹, E. V. Babenko¹, S. G. Zagidullina¹, O. A. Lomakina¹, N. I. Kolganova², A. A. Glazyrina^{2,3}, Yu. Yu. Novikova^{2,3}, A. E. Andzhel³, Yu. V. Romanova³, A. Yu. Rtischev^{3,4}, D. Yu. Ovsyannikov^{2,3}, V. V. Gorev³

¹Children's Moscow City Polyclinic №110, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³Morozov state clinical hospital for children, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19 is a rare life-threatening immunopathological complication of COVID-19 that develops 1-6 weeks after the acute coronavirus infection. MIS-C is characterized by fever and multiorgan inflammation.

We present a clinical case of a 10-year-old boy with skin lesions at the onset of MIS-C (erythematous malar rash, lacelike rash on the trunk and extremities and petechiae) with macrophage activation syndrome development and the early stage of primary Epstein-Barr virus infection (EBV infection) which required the exclusion of X-linked lymphoproliferative disease.

This clinical case demonstrates the complexity of diagnosis in MIS-C with skin manifestations at the onset of the disease, especially with concurrent activation of other infections, particularly EBV infection.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children, COVID-19, exanthema, Epstein-Barr virus, macrophage activation system

Для цитирования: Каширина Э.А., Югай Н.М., Карабанова О.Б., Маркина Л.В., Бабенко Е.В., Загидуллина С.Г., Ломакина О.А., Колганова Н.И., Глазырина А.А., Новикова Ю.Ю., Анджель А.Е., Романова Ю.В., Ртищев А.Ю., Овсянников Д.Ю., Горев В.В. Трудности диагностики детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, в сочетании с ранней стадией первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Детские инфекции. 2022; 21(2):51-56. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-51-56

For citation: Kashirina E.A., Yugay N.M., Karabanova O.B., Markina L.V., Babenko E.V., Zagidullina S.G., Lomakina O.A., Kolganova N.I., Glazyrina A.A., Novikova Yu. Yu., Andzhel A.E., Romanova Yu.V., Rtischev A.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Gorev V.V. Challenges in diagnostic research of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in combination with the early stage of Epstein-Barr virus infection. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2022; 21(2):51-56. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-51-56

Информация об авторах:

Каширина Эльмира Агасалимовна (E. Kashirina), врач-педиатр, главный врач ГБУЗ ДГП №110 ДЗМ, главный внештатный специалист по первичной медико-санитарной помощи детскому населению; dgp110@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6675-4233>

Югай Наталия Маратовна (N. Yugay), врач-педиатр, заведующий филиалом №1 ГБУЗ ДГП №110 ДЗМ; dgp110-f1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3373-6415>

Карабанова Ольга Борисовна (O. Karabanova), врач-педиатр; dgp110-f1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2637-4353>

Маркина Людмила Вячеславовна (L. Markina), врач-физиотерапевт; dgp110@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5943-4423>

Бабенко Елена Владимировна (E. Babenko), врач-педиатр; dgp110-f1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3367-4936>

Загидуллина Сания Габдулловна (S. Zagidullina), врач-педиатр; dgp110@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6606-3106>

Ломакина Ольга Александровна (O. Lomakina), врач-педиатр, заведующая педиатрическим отделением ГБУЗ ДГП №110, Филиал 1;

dgp110-f1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3908-4638>

Колганова Наталия Игоревна (N. Kolganova), ординатор кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов; ms.nataliya.kolganova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6923-6060>

Глазырина Анастасия Александровна (A. Glazyrina, PhD, Assistant Professor), врач-педиатр, ревматолог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Доказательной медицины РУДН, заведующая педиатрическим отделением клиники Hadassah; info@hadassah.moscow; <https://orcid.org/0000-0002-2397-3484>

Новикова Юлия Юрьевна (Yu. Novikova, PhD, Assistant Professor), врач-педиатр, ревматолог, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов; mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6164-027X>

Андрей Андрей Евгеньевич (A. Andzhel), врач-педиатр, инфекционист, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Aandjel@morozdgbk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>

Романова Юлия Валерьевна (Yu. Romanova), врач-педиатр, инфекционист, заведующая педиатрическим отделением сочетанной патологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2583-7873>

Ртищев Алексей Юрьевич (A. Rtischev, PhD, Assistant Professor), врач-педиатр, инфекционист, к.м.н., главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей в ЦАО и ЮВАО города Москвы, доцент кафедры инфекционных болезней у детей ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова; mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1456-8073>

Овсянников Дмитрий Юрьевич (D. Ovsyannikov, MD, Professor), врач-педиатр, пульмонолог, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов; mdovsyanikov@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

Горев Валерий Викторович (V. Gorev, PhD), к.м.н., главный внештатный специалист неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

Детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС, синоним: мультисистемный воспалительный синдром у детей), ассоциированный с COVID-19 — это редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение, развивающееся через 1–6 недель после перенесенной новой коронавирусной инфекции, протекающее с лихорадкой, артериальной гипотензией/шоком, системным поверхностным васкулитом сосудов малого и среднего калибра, иммунотромбозом и мультиорганным воспалением с вовлечением кожи и слизистых оболочек, сердца, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, легких, почек [1]. ДМВС, являющийся самым тяжелым проявлением COVID-19 у детей, был впервые описан в апреле-мае 2020 г., когда в разных странах появились сообщения о случаях Кавасаки-подобного синдрома с последующим развитием полиорганной недостаточности и шока у детей, перенесших COVID-19 [2]. Согласно статистическим данным, частота

ДМВС в США составила 316 детей на 1 000 000 случаев заражения SARS-CoV-2, со значимыми различиями в зависимости от возраста и этнической принадлежности [3]. ДМВС чаще встречается у мальчиков (57,1%), медиана возраста пациентов 8 лет (от 3 месяцев до 17 лет) [4]. Частота госпитализаций детей с ДМВС коррелирует с уровнем заболеваемости COVID-19 в регионе (рис.1).

ДМВС предположительно развивается вследствие аномального иммунного ответа на коронавирус после завершения острой фазы инфекции. Широкий спектр аутоантител позволяет рассматривать ДМВС как форму вирус-индуцированного аутоиммунного заболевания. Патологические изменения, характерные для COVID-19, значительно выражены у детей с ДМВС и включают тромбовоспаление, генерализованный деструктивно-продуктивный васкулит сосудов мелкого и среднего калибра, коагулопатию, гемофагоцитоз; на

Таблица 1. Диагностические критерии мультисистемного воспалительного синдрома у детей и подростков, ВОЗ, 2020 г. [6]
Table 1. Diagnostic criteria of multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents, WHO, 2020 [6]

Дети и подростки в возрасте от 0 до 19 лет с лихорадкой ≥ 3 дней
И наличие двух из следующих проявлений:
1. Сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспалительных изменений слизистых оболочек и кожи (полость рта, верхние и нижние конечности)
2. Артериальная гипотензия или шок
3. Признаки миокардиальной дисфункции, перикардит, вальвулит или поражение коронарных артерий (результаты эхокардиографии или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP)
4. Признаки коагулопатии (измененное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень D-димера)
5. Острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боли в животе)
И
повышение уровня маркеров воспаления, таких как СОЭ, С-реактивный белок или прокальцитонин
И
исключение других инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса, стафилококкового или стрептококкового токсического шока
И
маркеры COVID-19 (ПЦР в реальном времени для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест), или высокая вероятность контакта с пациентами с COVID-19

макроскопическом уровне проявляются в виде синдрома системного воспалительного ответа небактериальной природы с полиорганной недостаточностью [1, 2]. Установление диагноза ДМВС, ассоциированного с COVID-19, основывается на диагностических критериях, сформулированных ВОЗ (табл. 1).

По нашим данным, при ДМВС у 19,5% пациентов развивается гемофагоцитарный синдром (ГФС, синонимы: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов) [4]. При COVID-19 в дифференциально-диагностический поиск рекомендуется включать вирусные инфекции, в т. ч. с развитием ГФС. К вирусным патогенам, которые могут вызывать инфекции с мультисистемным поражением и/или миокардитом, осложняться ГФС, относятся вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ), парвовирус В19, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы. Эти вирусы редко вызывают острое мультисистемное поражение у иммунокомпетентных детей. Проведение серологического исследования (важно до трансфузии иммуноглобулинов) и ПЦР поможет отличить эти вирусные инфекции от ДМВС, ассоциированного с COVID-19 [1, 7].

Клиническое наблюдение. Представляем клиническое наблюдение мальчика А. в возрасте 10 лет с поражением кожи в дебюте ДМВС, развитием ГФС и одновременным течением первичной инфекции, вызванной ЭБВ.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент контактировал с отцом, больным инфекционным мононуклеозом, а также за 6 недель до появления первых симптомов ребенок перенес COVID-19 в легкой форме, что позже было подтверждено по результатам серологического исследования. Мальчик заболел остро 25 марта 2021 г.: отмечалась лихорадка до 39°C, симптомы интоксикации, яркая эритема на щеках (симптом «нашлепанных щек») с бледным носогубным треугольником (рис. 2).

На следующий день появилась обильная петехиальная сыпь на туловище и конечностях (рис. 3А). День спустя сыпь напоминала кружевной, сетчатый рисунок (рис. 3В, 3С). Зуда не было.

При осмотре на дому, помимо вышеописанных симптомов, отмечалась инъектированность сосудов склер. SpO₂ 98%, артериальное давление 115/65 мм рт. ст. Была назначена симптоматическая терапия. На второй день от начала заболевания 26.03.2021 г. ребенок был госпитализирован в МДГКБ ДЗМ с направляющим диагнозом «парвовирусная инфекция (?), токсико-аллергическая сыпь (?), болезнь Кавасаки (?)». Состояние при поступлении средней тяжести, лихорадка 39°C, симптомы интоксикации, петехиальная сыпь на туловище и конечностях, инъектированные склеры. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. SpO₂ 98%, ЧСС 88 уд./мин., артериальное давление 115/60 мм рт. ст.

В общем анализе крови: лейкоциты — 8,48 × 10⁹, лимфопения (24%), ускорение СОЭ (16 мм/час).

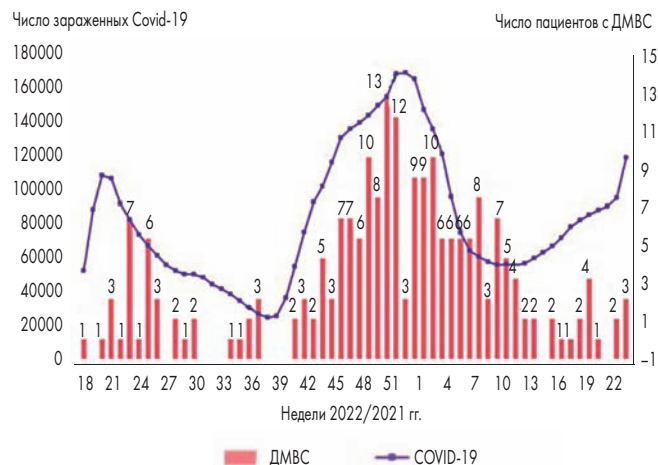


Рисунок 1. Динамика заболеваемости COVID-19 в г. Москве [5] и частота госпитализаций детей с ДМВС 2020—2021 гг. в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» и ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6 ДЗМ»

Figure 1. Incidence of COVID-19 in Moscow [5] and frequency of hospitalizations of children with MIS-C in 2020—2021 in Morozov state clinical hospital for children (Moscow) and Children's Infectious Clinical Hospital № 6 (Moscow)

В биохимическом анализе крови повышены уровень С-реактивного белка (47 мг/л; норма до 5 мг/л), ферритина (447 мкг/л; норма до 140 мкг/л), лактатдегидрогеназы (574 ЕД/л; норма до 295 ЕД/л), антистрептолизина О (606 МЕ/мл; норма до 150 МЕ/мл), по данным коагулограммы, повышен уровень D-димера (3,6 мг/л; норма до 0,39 мг/л). По результатам общего анализа мочи, протеинурия — 0,2—0,5 г/л, кетонурия, цилиндры гиалиновые, лейкоциты — 30 в поле зрения. Методом ИФА были выявлены диагностические уровни IgG к SARS-CoV-2 (128 ЕД), что согласуется с данными анамнеза о перенесенной за 6 недель до этого COVID-19, IgM не обнаружены, ПЦР отрицательная.



Рисунок 2. Изменения на коже: эритема на щеках и бледный носогубный треугольник
Figure 2. Skin manifestations: Erythema on cheeks and pale nasolabial triangle

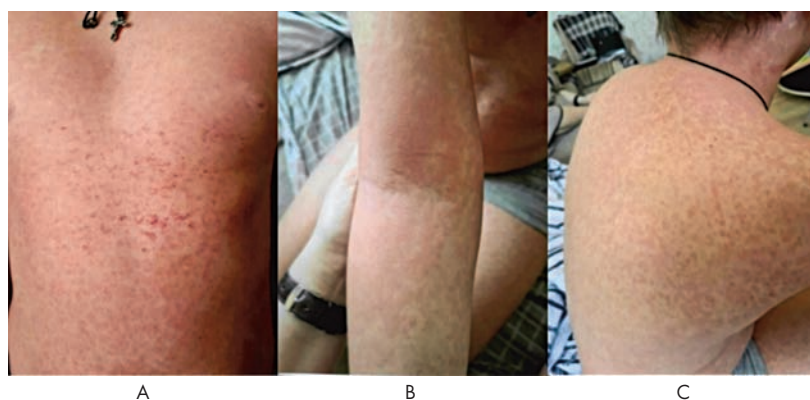


Рисунок 3. Динамика высыпаний. А: Петехиальная сыпь на туловище. В. Сыпь на конечностях в виде кружевоподобного сетчатого рисунка. С. Пятнисто-папулезная сыпь на туловище
Figure 3. Course of the disease: A: Petechial rash on the trunk. B. Lace-like (reticular) rash on extremities. C. Maculopapular rash on the trunk

По данным рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек, забрюшинного пространства, надпочечников, без патологии. Была проведена эхокардиография: коронарные артерии интакты; фракция выброса левого желудочка — 62% (норма — более 60%), конечно-диастолический размер левого желудочка — 47 мм. Данных за болезнь Kawasaki не получено.

Таким образом, учитывая лихорадку в течение 3 дней, петехиальную сыпь на туловище, конечностях, повышение уровня маркеров воспаления в общем и биохимическом анализе крови (СОЭ, С-реактивный белок), изменения в коагулограмме (повышенный уровень D-димера), отсутствие данных за течение бактериальных инфекционных процессов (в т.ч. сепсиса, стафилококкового, стрептококкового токсического шока), а также обнаружение маркеров COVID-19 (IgG к SARS-CoV-2 128 ЕД) пациенту был установлен диагноз ДМВС, согласно критериям ВОЗ (табл. 1). Также в связи с указанием на проживание в одной квартире с отцом, больным инфекционным мононуклеозом, были проведены серологические исследования на выявление маркеров ЭБВ-инфекции. Были обнаружены IgM к капсидному антигену вируса (VCA IgM) в диагностическом титре (200 ЕД/мл), а также высокая вирусная нагрузка (ДНК ЭБВ), по данным ПЦР крови 10^5 копий/мл, что свидетельствовало о течении у пациента ранней фазы первичной инфекции, вызванной ЭБВ.

Известно, что при ЭБВ-инфекции возможно развитие ГФС, для установления которого, в соответствии с диагностическими критериями А.Н. Filipovich, необходимо наличие минимум 1 из 4 признаков: (1) морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах, (2) повышение уровня ферритина, (3) повышение уровня растворимого sCD25 в крови, (4) снижение функции NK-клеток [8]. Поэтому, учитывая выявление у наблюдаемого нами пациента маркеров ЭБВ-инфекции, а также высокого уровня ферритина, мальчику было назначено

исследование костного мозга. По данным миелограммы были обнаружены единичные макрофаги с фагоцитозом нейтрофилов, лимфоцитов, нормобластов. При этом нейтрофильный, моноцитарный, лимфоцитарный, эритроидный ростки были сохранены, индекс гемоглобинизации определялся в пределах нормы. Таким образом, у пациента присутствовали 2 из 4 признаков ГФС (морфологическая картина гемофагоцитоза и повышенный уровень ферритина), согласно диагностическим критериям А.Н. Filipovich.

Развитие ГФС у ребенка с активной ЭБВ-инфекцией потребовало исключения X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома [9]. В связи с этим в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было проведено исследование: при оценке методом проточной цитометрии не было обнаружено снижения внутриклеточной экспрессии белков SAP (SLAM-ассоциированный белок, участвующий в активации лимфоцитов, закодирован в гене *SH2D1A*) и XIAP (связанный с X хромосомой ингибитор апоптоза, кодируется геном *BIRC4*); не было выявлено нарушения фенотипирования субпопуляции лимфоцитов; показатели гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG и IgE) соответствовали норме. В результате X-сцепленный лимфопролиферативный синдром был исключен.

Таким образом, учитывая данные анамнеза, клинической картины, данных физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования, пациенту был установлен диагноз: «ДМВС, ассоциированный с COVID-19, осложненный вторичным гемофагоцитарным синдромом; первичная форма ранней ЭБВ-инфекции».

Терапия включала дексаметазон 20 мг/м² в виде пульс-терапии, инфузии внутривенного иммуноглобулина в дозе 10 граммов дважды. На фоне лечения наблюдалась положительная клиническая динамика, лабораторные показатели нормализовались. Мальчик был выписан из стационара через 10 дней в удовлетворительном состоянии. По данным катамнестического наблюдения, осложнений не выявлено. На поликлини-

ческом этапе наблюдения спустя 3 месяца жалоб нет, самочувствие хорошее, SpO₂ 99%, артериальное давление 120/60 мм рт. ст., ЧСС 88 ударов в минуту, лабораторные маркеры в норме, по данным эхокардиографии с оценкой состояния коронарных артерий — без патологии.

Представленное клиническое наблюдение интересно сравнить с опытом зарубежных коллег. S. Prader с соавт. из Швейцарии описывают клинический случай манифестации X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома, ассоциированного с ЭВБ-инфекцией, в виде симптомов, соответствующих диагностическим критериям ДМВС. В дебюте заболевания у здорового до заболевания 6-летнего мальчика с лихорадкой в течение 10 дней развился острый респираторный дистресс-синдром, сопровождавшийся артериальной гипотензией и болями в животе. За 5 дней до этого была диагностирована инфекция, вызванная SARS-CoV-2, на основании положительной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в мазке из носоглотки. Эхокардиографическое исследование показало нормальную функцию сердца и отсутствие аномалий коронарных сосудов. Результаты лабораторного обследования включали анемию, тромбоцитопению, повышение СОЭ (36 мм/ч) и уровня ферритина (3995 мкг/л), изменения печеночных маркеров (аланинаминотрансфераза 511 ЕД/л, билирубин 75 мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза 396 ЕД/л и альбумин 22 г/л), гипонатриемию, повышенное содержание D-димера (6,4 мг/л). Обращали на себя внимание значительная гиперферритинемия (3995 мкг/л), гипофибриногенемия (1,09 г/л) и отсутствие повышения уровня С-реактивного белка, что могло быть связано с печеночной недостаточностью, при отсутствии лимфопении, характерной для ДМВС. Авторы рекомендуют использовать эти лабораторные маркеры для дифференциальной диагностики ДМВС и ГФС. Пациента лечили по протоколам ведения пациентов с ДМВС, медикаментозная терапия включала системные глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин, блокаторы рецепторов интерлейкина-1 (анакинра). Течение заболевания характеризовалось развитием фатальной печеночной недостаточности в контексте ЭВБ-ассоциированного ГФС. Подозрение на ГФС было подкреплено обнаружением очень высокого количества копий ЭВБ в крови (20×10⁶ копий/мл), после этого к терапии был добавлен ритуксимаб. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 типа был диагностирован у пациента посмертно на основании обнаружения патогенной мутации гена *SH2D1A* [10]. Клиническое наблюдение наших швейцарских коллег демонстрирует необходимость включения X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома в дифференциально-диагностический поиск при тяжелом течении ДМВС, особенно при развитии ГФС.

В американских рекомендациях по ведению детей с ДМВС для специалистов амбулаторного звена отмеча-

ется возможность наличия у пациентов с мультисистемным синдромом как бактериальных, так и вирусных ко-инфекций, в частности ЭВБ-инфекции [11], что иллюстрирует наше наблюдение. Описана и ко-инфекция COVID-19 с респираторными вирусами [12].

В дебюте ДМВС у нашего пациента было поражение кожи. По данным литературы, поражение кожи может быть первым признаком как начинающейся COVID-19, так и ДМВС. Кожные проявления в обоих случаях полиморфны и включают пятнисто-папулезные, уртикарные элементы, ливедо, кореподобную и геморрагическую сыпь, а также очаги эритемы и плотный отек кистей и стоп [2, 4, 13]. У наблюдаемого нами пациента отмечались полиморфные высыпания в виде петехий на туловище и конечностях, эритемы на щеках с бледным носогубным треугольником, эритемы, напоминающей кружевной узорный рисунок на туловище и конечностях, что явилось основанием заподозрить при первом осмотре инфекционную эритему — инфекцию, вызванную парвовирусом В19 [14].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики ДМВС, ассоциированного с COVID-19, протекающего с экзантемой, а также возможность сочетания ДМВС с другими инфекциями, в частности с инфекцией, вызванной ЭВБ, с развитием ГФС, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к пациентам с данной патологией. Педиатры должны быть информированы о возможных вариантах поражения кожи как при COVID-19, так и при развитии ДМВС, необходимо включать данное заболевание в дифференциально-диагностический поиск при осмотре детей с кожными высыпаниями, памятуя о полиморфизме последних [15]. Несмотря на то, что краткосрочный прогноз в большинстве случаев как при ДМВС, так и при ЭВБ-инфекции благоприятный, и лабораторно-инструментальные показатели функции пораженных органов приходят в норму в течение короткого времени, после выписки пациенты могут нуждаться в катамнестическом наблюдении. Приведенная в статье информация представляется полезной для педиатров и детских инфекционистов.

Литература/References:

1. Методические рекомендации «Особенности течения LONG-COVID инфекции, терапевтические и реабилитационные мероприятия», 2021 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://drive.google.com/file/d/1PHTrywHJcu-xYbG3ek>. (дата обращения: апрель 2022 г). [Guidelines «Characteristics of LONG-COVID infection course, therapeutic and rehabilitation measures», 2021 [Electronic resource]. Access mode: <https://drive.google.com/file/d/1PHTrywHJcu-xYbG3ek..> (Request date April 2022 (In Russ.))]
2. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Курбанова С.Х., Глазырина А.А., Коровина О.А., Рахалина А.А., Романова Ю.В., Ртищев А.Ю., Харьков А.В., Петряйкина Е.Е. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоции-

- рванный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17(3):219–229. doi: 10.15690/pf.v17i3.2126
- [Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Kurbanova S.Kh., Glazyrina A.A., Korovina O.A., Rakhalina A.A., Romanova Yu.V., Rtishchev A.Yu., Kharkin A.V., Petryaykina E.E. Children's Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With a New Coronavirus Infection (COVID-19): Relevant Information and Clinical Observation. *Pediatricheskaya Farmakologiya=Pediatric Pharmacology*. 2020; 17(3):219–229.
3. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(6): e2116420.
 4. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., Зверева Н.Н., Петерс С.С., Абдуллаев А.Н., Афуков И.И., Богдан П.И., Вахлова И.В., Горев В.В., Дегтярева Е.А., Жданова О.И., Зорина М.А., Кантемирова М.Г., Карпенко М.А., Колганова Н.И., Крышова Е.С., Курбанова С.Х., Николишин А.Н., Пастухов П.А., Петряйкина Е.Е., Ртищев А.Ю., Сайфуллин М.А., Сергеев Д.А., Сокотова Т.В., Харьков А.В., Чагирев В.Н., Шедеркина И.О. Детский мульти-системный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100(6):23–31. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-23-31 [Yu.Yu. Novikova, D.Yu. Ovsyannikov, A.A. Glazyrina, N.N. Zvereva, S.S. Peters, A.N. Abdullaev, I.I. Afukov, P.I. Bogdan, I.V. Vakhlova, V.V. Gorev, E.A. Degtyareva, O.I. Zhdanova, M.A. Zorina, M.G. Kantemirova, M.A. Karpenko, N.I. Kolganova, E.S. Kryshova, S.Kh. Kurbanova, A.N. Nikolishin, P.A. Pastukhov, E.E. Petryaykina, A.Yu. Rtishchev, M.A. Saifullin, D.A. Sergeev, T.V. Sokotova, A.V. Kharkin, V.N. Chagirev, I.O. Shchederkina. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: results of a multicenter study. *Pediatrya=Pediatrics*. 2021; 100(6):23–31. (In Russ.)]
 5. Статистика случаев заражения коронавирусом в Москве [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.ru/coronavirus-v-moskve/> (дата обращения: май 2021 г.) [Coronavirus cases infection in Moscow — statistics [Electronic resource]. Access mode: <https://coronavirus-monitor.ru/coronavirus-v-moskve/> (Request date May 2021)]
 6. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения — 23.03.2022).
 7. Калед М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(5):469–479. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-469-479> [Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58(5): 469–479. (In Russ.)]
 8. Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology*. 2009; 2009:127–31.
 9. Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Мякова Н.В., Смирнова Н.В., Скворцова Ю.В., Варламова Т.В., Райкина Е.В., Абрамов Д.С., Уланова Н.Б., Габрусская Т.В., Щербина А.Ю. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016; 15(1):17–26. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-1-17-26> [Roppelt A.A., Yuhacheva D.V., Myakova N.V., Smirnova N.V., Skvortsova Yu.V., Varlamova T.V., Raikina E.V., Abramov D.S., Ulanova N.B., Gabrusskaya T.V., Shcherbina A.Yu. X-Linked lymphoproliferative syndrome types 1 and 2 (Review of literature and clinical case reports). *Pediatric Hematology, Oncology and Immunopathology*. 2016; 15(1):17–26. (In Russ.) (In Russ.)]
 10. Prader S., Ritz N, Baleyrier F, Andre MC, Stähli N, Schmid K, Schmid H, Woerner A, Diesch T, Meyer Sauter PM, Trück J, Gebistorf F, Opitz L, Killian MP, Marchetti T, Vavassori S, Blanchard-Rohner G, Mc Lin V, Grazioli S. and Pachlopnik Schmid J. X-Linked Lymphoproliferative Disease Mimicking Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — A Case Report. *Front Pediatr*. 2021; 9: 691024.
 11. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, Newburger JW, Kleinman LC, Heidemann SM, Martin AA, Singh AR, Li S, Tarquinio KM, Jaggi P, Oster ME, Zackai SP, Gillen J, Ratner AJ, Walsh RF, Fitzgerald JC, Keenaghan MA, Alharash H, Doymaz S, Clouser KN, Giuliano JS Jr, Gupta A, Parker RM, Maddux AB, Havalad V, Ramsingh S, Bukulmez H, Bradford TT, Smith LS, Tenforde MW, Carroll CL, Riggs BJ, Gertz SJ, Daube A, Lansell A, Coronado Munoz A, Hobbs CV, Marohn KL, Halasa NB, Patel MM, Randolph AG; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23; 383(4):334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
 12. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Драчева Н.А., Каурова Е.П. Сочетанные формы COVID-19 с острыми респираторными вирусными инфекциями у детей. *Детские инфекции*. 2022; 21(1):16–22. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-16-22> [Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Dracheva N.A., Kaurova E.P. Combined forms of COVID-19 with acute respiratory viral infections in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(1):16–22. (In Russ.)]
 13. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражения кожи у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2021. 25(1):16–242. [Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Rudikova E.V. Cutaneous manifestations in children with the new coronavirus infection COVID-19 *RUDN Journal of Medicine*. 2021. 25(1):16–242. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24 (In Russ.)]
 14. Каширина Э.А., Рубцова А.А., Югай Н.М., Карабанова О.Б., Загидуллина С.Г. Парвовирусная инфекция В19 у детей в практике врача участкового педиатра. *Медицинский совет*. 2016. 7:120–123. [Kashirina E.A., Rubtsova A.A., Yugay N.M., Karabanova O.B., Zagidullina S.G. Parvovirus B19 infection in children in the district pediatrician's practice. *Meditsinskiy Sovet=Medical Council*. 2016; (7):120–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-120-123> (In Russ.)]
 15. Овсянников Д.Ю. Дифференциальная диагностика инфекционных экзантем у детей. *Детские инфекции*. 2015; 14(1):49–54. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-1-49-54> [Ovsyannikov D.Yu. Differential diagnostics of infectious exanthemas in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2015; 14(1):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-1-49-54> (In Russ.)]

Статья поступила 29.04.22.

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

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

Случай реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции, осложненной гепатитом, у подростка с COVID-19

А. В. Бицужева^{1,2}, С. Г. Горбунов^{2,3}, И. А. Никулина²

¹ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области, Красногорск, Россия

²ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», Мытищи, Россия

³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

В статье представлен клинический случай реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной (ЭБВ) инфекции, осложненной развитием гепатита, у подростка 15 лет с COVID-19, что представляет интерес для практикующих врачей-инфекционистов, педиатров и других специалистов в плане особенностей клинического течения и дифференциальной диагностики этих двух вирусных заболеваний.

Показано, что реактивация ЭБВ на фоне текущей новой коронавирусной инфекции COVID-19, сопровождающаяся повышением в крови уровня аминотрансфераз, приводит к более тяжелому течению и длительному пребыванию пациента в стационаре, а также назначению дополнительной медикаментозной терапии с последующими реабилитационными мероприятиями.

Ключевые слова: COVID-19, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, гепатит

A case of reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection, complicated by hepatitis, in a teenager with COVID-19

A. V. Bitsueva^{1,2}, S. G. Gorbunov^{2,3}, I. A. Nikulina²

¹Krasnogorsk City Hospital № 2 of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, Krasnogorsk, Russia

²Research clinical institute of childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, Mytishi, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of reactivation of chronic Epstein-Barr viral (EBV) infection complicated by the development of hepatitis in a 15-year-old teenager with COVID-19, which is of interest to infectious disease practitioners, pediatricians and other specialists in terms of the clinical course and differential diagnosis of these two viral diseases.

It is shown that the reactivation of EBV against the background of the current new coronavirus infection COVID-19, accompanied by an increase in the level of aminotransferases in the blood, leads to a more severe course and prolonged stay of the patient in the hospital, as well as the appointment of additional drug therapy with subsequent rehabilitation measures.

Keywords: COVID-19, Epstein-Barr viral infection, hepatitis

Для цитирования: А.В. Бицужева, С.Г. Горбунов, И.А. Никулина. Случай реактивации хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции, осложненной гепатитом, у подростка с COVID-19. Детские инфекции. 2022; 21(2):57-59. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-57-59

For citation: A.V. Bitsueva, S.G. Gorbunov, I.A. Nikulina. A case of reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection, complicated by hepatitis, in a teenager with COVID-19. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):57-59. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-57-59

Информация об авторах:

Бицужева Аида Владимировна (Bitsueva A.), заведующая детским инфекционным отделением ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области, научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»; bitsuevaaida@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1505-0890>

Горбунов Сергей Георгиевич (Gorbunov G., MD), заведующий отделом детских инфекционных заболеваний ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; gsgsg70@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6335-0487>

Никулина Ирина Анатольевна (Nikulina I.), научный сотрудник научно-организационного отдела ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»; osslia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4200-7828>

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 продолжает оставаться актуальной для здравоохранения практически всех стран мира, не исключая и Российскую Федерацию [1]. Несмотря на то, что дети и подростки в меньшей степени вовлекаются в эпидемический процесс и переносят заболевание в целом легче по сравнению со взрослыми [2–4], у них могут наблюдаться особенности COVID-19, которые способствуют большей тяжести клинического течения заболевания и затягиванию процесса выздоровления. К числу таких особенностей можно отнести высокий риск реактивации Эпштейна-Барр вируса (ЭБВ) на фоне COVID-19, что описано в отечественной медицинской литературе [5].

Как известно, ЭБВ-инфекция является одним из наиболее распространенных заболеваний среди детей и подро-

сков, поскольку серопозитивны к данному вирусу 55–60% детей в возрасте до 3 лет и 90–95% населения Земли в возрасте старше 40 лет [6, 7]. В развитых странах и социально благополучных семьях инфицирование происходит обычно в подростковом возрасте. Поэтому после 3 лет заболеваемость ЭБВ-инфекцией резко возрастает и достигает максимума после 10 лет, т.е. у подростков и молодых взрослых (26–74% от общего количества пациентов с этой нозологией) [8].

Проблема усугубляется тем, что как при COVID-19, так и при ЭБВ-инфекции возможно поражение печени, механизмы которого в первом случае пока еще недостаточно ясны [9], а во втором обусловлены иммуноопосредованным воздействием ЭБВ на печеночную ткань с развитием осложнения в виде гепатита [10], что может потребо-

вать назначения дополнительных лекарственных препаратов, а это, в свою очередь, грозит полипрагмазией с неблагоприятным медикаментозным воздействием на клетки печени, формированием «порочного круга» и затягиванием процессов выздоровления.

Исходя из этого, вниманию широкой аудитории заинтересованных специалистов нами предлагается описание клинического случая реактивации хронической ЭБВ-инфекции, осложненной гепатитом, у подростка 15 лет с COVID-19, который находился на стационарном лечении в детском инфекционном отделении ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области в феврале 2022 года.

Клинический случай. Мальчик поступил на 7 сутки от начала болезни с жалобами на повышение температуры тела до 39,3°C. Из анамнеза заболевания известно, что заболел остро, когда появилась лихорадка 39°C, редкий сухой кашель. У родителей около недели назад зарегистрирован COVID-19, от госпитализации они отказались, поскольку болезнь протекала легко. Лечился в амбулаторных условиях имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты, полосканием горла растворами антисептиков, жаропонижающими средствами — без эффекта, что и послужило причиной госпитализации бригадой скорой медицинской помощи в инфекционное отделение ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» Минздрава Московской области. В стационаре методом иммунохроматографии в мазке из ротоглотки у подростка был обнаружен антиген SARS-CoV-2, при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки патологии не выявлено, после чего он был переведен для дальнейшего лечения в профильное отделение ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности, 1 родов естественным путем на 38–39 неделе беременности. При рождении рост — 51 см, вес — 3130 г. Находился на грудном вскармливании в течение 3 месяцев. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Перенес краснуху в 6 месяцев, ветрянку оспу в 8 лет, ОРЗ редко. Вакцинирован согласно Национальному календарю профилактических прививок. Аллергоанамнез не отягощен. На диспансерном учете не состоит. В течение последних 6 месяцев травм и операций не было, кровь и ее препараты не переливали, стоматолога не посещал.

При поступлении состояние подростка оценено как среднетяжелое за счет умеренно выраженных симптомов интоксикации — слабость, вялость, адинамия, снижение аппетита. ЧСС — 76 в минуту, частота дыхания — 20 в минуту. Сохранялась высокая фебрильная лихорадка. Кожа чистая, обычной окраски. Ротоглотка ярко гиперемирована. Носовое дыхание свободное, выделений нет. Не отмечалось утраты или извращения вкуса и обоняния. Язык чистый, влажный. Миндалины из-за небных дужек не выступают, налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные при пальпации, кожа над ними не изменена. Одышки нет. Со стороны сердца, легких и ЖКТ патологии не выявлено. Печень и селезенка из-под реберной дуги не выступают. Рвоты не было, физиологические отправления в норме. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные.

В клиническом анализе крови при поступлении отмечалась тенденция к лейкопении ($4,6 \times 10^9/\text{л}$) и сдвиг влево в лейкоцитарной формуле (18% палочкоядерных нейтрофилов). Общий анализ мочи — без патологии. В биохимическом анализе крови концентрации общего билирубина и его фракций, аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) не превышали нормальных значений, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — немного повышена (320 ЕД/л). Содержание в крови белков острой фазы воспаления: СРБ и ферритин умеренно повышены (соответственно, 33 мг/л и 182,7 нг/мл), прокальцитонин — 0,16 нг/мл, что соответствует норме и характерно для вирусных инфекций. В коагулограмме отмечалась тенденция к гипокоагуляции: протромбиновый индекс — 78%, фибриноген — 4,5 г/л, АЧТВ — 38,2 с, МНО — 1,36, D-димер — 2,35 мг/л. Мазок из ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 — положительный. При УЗИ органов брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря. МСКТ органов грудной клетки в динамике — без патологии. На ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС — 63 в минуту, нормальное положение ЭОС, признаки ранней реполяризации желудочков.

С учетом жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторного и инструментального обследования пациенту был выставлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма. Подростку было назначено следующее лечение согласно действующим нормативным документам в отношении этого заболевания: умифеновир, дексаметазон, с целью дезинтоксикации — инфузионная терапия, симптоматические средства.

На фоне проводимого лечения наметилась тенденция к улучшению состояния — уменьшились симптомы интоксикации, купировалась лихорадка, стали менее выражены катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. Однако на 6 сутки с момента госпитализации (13 день болезни), несмотря на продолжающуюся терапию, состояние вновь ухудшилось — снова появилась фебрильная лихорадка 38,3–39°C, интоксикация в виде слабости, вялости, головной боли, выросли катаральные явления в виде боли в горле, затруднения носового дыхания преимущественно за счет отека слизистой оболочки и гнусавости голоса, регистрировалась незначительная гепатоспленомегалия. При этом периферические лимфоузлы не увеличились и оставались безболезненными при пальпации.

В клиническом анализе крови, взятом в динамике, наблюдался лейкоцитоз до $29,9 \times 10^9/\text{л}$, повышение относительного количества лимфоцитов до 51%, из которых 21% идентифицирован как атипичные мононуклеары, моноцитоз до 10%. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи оставались без патологических изменений. Концентрация острофазных белков уменьшилась в 1,5–2 раза по сравнению с предыдущим исследованием: СРБ — 17 мг/л, прокальцитонин — 0,09 нг/мл. Показатели коагулограммы не претерпели существенных изменений. Мазки из ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2, взятые на 4, 10 и 12 дни госпитализации оказались отрицательными. При УЗИ органов брюшной полости выявлено, помимо ранее обнаруженной деформации желчного пузыря, небольшое увеличение размеров печени и селезенки.

Возникшие вторая волна фебрильной лихорадки, усиление интоксикации, катаральных явлений со стороны

верхних дыхательных путей и новые симптомы (затруднения носового дыхания, гнусавость голоса, умеренно выраженный гепатолиенальный синдром) в сочетании с характерными гематологическими изменениями позволили заподозрить развитие у пациента ЭБВ-инфекции. Этот диагноз был подтвержден путем обнаружения в анализе крови методом ПЦР ДНК ЭБВ, а также методом ИФА серологических маркеров ЭБВ (IgM к капсидному антигену — 8,93 МЕ/мл, IgG к раннему антигену — 34,73 МЕ/мл, IgG к ядерному антигену — 4,27 МЕ/мл, IgG к капсидному антигену — 9,5 МЕ/мл, авидность последних низкая — 11%). Выявленные данные позволяют идентифицировать реактивацию у пациента ЭБВ на фоне текущей COVID-19. При этом обращал на себя внимание тот факт, что при динамическом исследовании биохимического анализа крови на 17 день с момента поступления подростка в стационар (24 день болезни) появилось повышение уровня АЛТ до 119 ЕД/л и АСТ до 71 ЕД/л при сохранении нормальных показателей общего билирубина и его фракций, что с учетом вышеописанных клинико-инструментальных данных можно трактовать как развитие осложнения в виде гепатита. Указанные отклонения сочетались с умеренным повышением концентрации СРБ до 28 мг/л.

Исходя из всей имеющейся информации, заключительный диагноз был сформулирован следующим образом: основной — новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма; хроническая ЭБВ-инфекция, реактивация, среднетяжелая форма; осложнение — гепатит умеренной степени активности. Была проведена коррекция лечения — с целью неспецифической иммуностимуляции на фоне текущих вирусных инфекций добавлен нормальный человеческий иммуноглобулин из расчета курсовой дозы 0,3 г/кг внутривенно, разделенной на 3 суток. На фоне проводимой терапии отмечался постепенный регресс имеющейся симптоматики, лихорадка, интоксикация и катаральные явления в итоге были купированы полностью. За день до выписки у пациента в клиническом анализе крови наблюдалась положительная динамика относительно предыдущего исследования, что выражалось в снижении количества лейкоцитов до $14,6 \times 10^9/\text{л}$, однако еще не достигало нормы, сохранении небольшого относительного лимфо- и моноцитоза (соответственно, до 53% и 11%) при исчезновении из поля зрения атипичных мононуклеаров. Показатели коагулограммы к этому моменту полностью нормализовались.

Мальчик был выписан из стационара с улучшением, проведя в нем 23 койко-дня, через 1 месяц от начала заболевания под наблюдение участкового педиатра, инфекциониста и гастроэнтеролога с рекомендациями продолжить щадящую диету (стол № 5), принимать гепатопротектор силимарин в стандартной дозе на 2 недели и пробиотик, содержащий комплекс лактобацилл и бифидобактерий, таким же курсом с последующим исследованием клинического и биохимического анализов крови, УЗИ органов брюшной полости, анализов крови методами ПЦР и ИФА на маркеры ЭБВ.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует трудности диагностики хронической ЭБВ-инфекции, реактивирующейся на фоне текущей

новой коронавирусной инфекции COVID-19, осложнившейся развитием гепатита, имеющего сложный патогенетический механизм развития, в котором, вероятно, в той или иной мере играют роль оба идентифицированных у данного пациента вируса, а также каким образом коррекция диагноза влияет на тактику лечения.

Литература/References:

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).
2. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119(3): 670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
3. Han X., Li X., Xiao Y., Yang R., Wang Y., Wei X. Distinct characteristics of COVID-19 infection in children. *Front. Pediatr.* 2021; 9:619738. DOI: 10.3389/fped.2021.619738
4. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
5. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В., Каражас Н.В. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2021; 11(2):55–62. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62 [Solomay T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaya E.V., Karazhas N.V. COVID-19 and the risk of herpesvirus reactivation. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy*=*Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2021; 11(2):55–62. (In Russ)]
6. Bu W., Hayes G.M., Liu H., et al. Kinetics of Epstein-Barr Virus (EBV) neutralizing and virus-specific antibodies after primary infection with EBV. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016; 23(4):363–69. DOI: 10.1128/CVI.00674-15
7. Draborg A.H., Duus K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013:535738. DOI: 10.1155/2013/535738
8. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Дживанширян Г.В., Таточенко В.К. Современное представление об Эпштейна-Барр вирусной инфекции. *Фарматека.* 2019; 26(10):27–34. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.10.27-34 [Polyakova A.S., Bakradze M.D., Dzhivanshiryan G.V., Tatochenko V.K. Modern understanding of Epstein-Barr viral infection. *Pharmateca*=*Pharmateca.* 2019; 26(10): 27–34. (In Russ)]
9. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(15):18–23. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23 [Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Khaymenova T.Yu., Bordin D.S. Clinical aspects of liver damage in COVID-19. *Effektivnaya Farmakoterapiya*=*Effective Pharmacotherapy.* 2020; 16(15):18–23. (In Russ)]
10. Зайцев И.А., Кириенко В.Т. Гепатиты, вызванные вирусом Эпштейна-Барр. *Медицина «Здоров'я України 21 сторіччя».* 2016; 382(9): 52. [Zaytsev I.A., Kiriienko V.T. Hepatitis caused by the Epstein-Barr virus. *Meditsinskaya Gazeta «Zdorovye Ukrainy 21 Stoletiya»*=*Medical Newspaper «Health of Ukraine of the 21st Century».* 2016; 382(9): 52. (In Russ)]

Статья поступила 23.03.22

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

Риски перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции и совершенствование лечебной тактики заболевания у детей (клинический случай)

А. А. ХАМАНОВА^{1,2}, Т. А. ЧЕБОТАРЕВА¹, Ю. Ф. ВЛАЦКАЯ²

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

²Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Инфекционная клиническая больница №2 Департамента Здравоохранения Москвы, Российская Федерация

ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С по-прежнему являются серьезными и распространенными инфекциями, приводящими к высокой заболеваемости и смертности населения во всем мире.

Цель — оценка рисков перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции и выбор современной тактики лечения у детей.

Описан клинический случай перинатальной передачи ко-инфицирования ВИЧ/ВГС.

Результаты. Показаны особенности перинатальной передачи инфекции в зависимости от ее вариантов (моно-ВИЧ инфекция, гепатит С и ко-инфекция ВИЧ/ВГС) и факторов риска. На клиническом примере продемонстрирована реализация перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции при наличии основных факторов риска. Показано совершенствование лечебной тактики у ребенка с ко-инфекцией.

Заключение: в описанном клиническом случае демонстрируются многочисленные факторы риска перинатальной передачи ко-инфекции ВИЧ/ВГС, наличие которых привело к реализации ко-инфицирования у ребенка. Продemonстрирована эффективность современной тактики лечения ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита С.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С, ВИЧ/ВГС ко-инфекция, перинатальная передача ВИЧ, перинатальная передача инфекции вирусного гепатита С, факторы риска перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции

The risks of perinatal HIV/HCV co-infection and the evolution of treatment tactics of the disease in children (clinical case)

A. A. Khamatova¹, T. A. Chebotareva¹, J. F. Vlatkaya²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS, Infectious Clinical Hospital No. 2 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

HIV infection and HCV infection are still serious and widespread infections that lead to high morbidity and mortality of the population worldwide.

The aim is to assess the risks of perinatal transmission of HIV/HCV co-infection and the choice of modern treatment tactics in children.

Analyzed data in foreign and domestic literature. A clinical case of perinatal transmission of HIV/HCV co-infection is described.

Results. The features of perinatal transmission of infection depending on its variants (mono-HIV infection, hepatitis C and co-infection with HIV/HCV) and risk factors are shown. A clinical example demonstrates the implementation of perinatal transmission of HIV/HCV co-infection in the presence of major risk factors. The improvement of therapeutic tactics in a child with co-infection is shown.

Conclusion: in the described clinical case, numerous risk factors for perinatal transmission of HIV/HCV co-infection are demonstrated, the presence of which led to the realization of co-infection in a child. The effectiveness of modern tactics for the treatment of HIV infection and chronic viral hepatitis C has been demonstrated.

Keywords: HIV infection, chronic viral hepatitis C, HIV/HCV co-infection, perinatal HIV transmission, perinatal transmission of viral hepatitis C infection, risk factors for perinatal HIV/HCV co-infection transmission

Для цитирования: Хаманова А.А., Т.А. Чеботарева, Ю.Ф. Влацкая. Риски перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции и эволюция лечебной тактики заболевания у детей (клинический случай). Детские инфекции. 2022; 21(2):60-66. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-60-66

For citation: Khamatova A.A., T.A. Chebotareva, J.F. Vlatkaya. The risks of perinatal HIV/HCV co-infection and the evolution of treatment tactics of the disease in children (clinical case). Detskie Infektsii=Children's Infections. 2022; 21(2):60-66. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-60-66

Информация об авторах:

Хаманова Агунда Ахсарбековна (Khamatova A.), аспирант кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО, врач-педиатр амбулаторно-поликлинического педиатрического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом, Москва; khamatova_a@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

Чеботарева Татьяна Александровна (Chebotareva T., MD), д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней педиатрического факультета РМАНПО, Москва; t_sheina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

Влацкая Юлия Федоровна (Vlatkaya Ju., PhD), к.м.н., врач-педиатр высшей категории, заведующая амбулаторно-поликлиническим педиатрическим отделением Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом, Москва; dr.vlatkaya@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1408-0879>

ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С (ХВГС) на сегодняшний день остаются двумя наиболее серьезными и распространенными вирусными инфекциями, вызывающими значительную заболеваемость и смертность населения во всем мире.

По данным последнего глобального отчета ВОЗ по ВИЧ-инфекции, вирусным гепатитам и инфекциям пе-

редаваемым половым путем от 2021 года, количество людей, живущих с ВИЧ-инфекцией на сегодняшний день составляет 37,7 миллиона [30,2—45,1 миллиона] человек, а людей, живущих с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С — 58 миллионов [46—76 миллионов] человек. Из них в Европейском регионе число людей, живущих с ВИЧ составляет 2 600 000

[2 300 000—3 000 000], число людей, живущих с ХВГС составляет 12 500 000 [10 000 000—13 700 000] человек [1].

Согласно данным ООН, ежегодно беременность подтверждается у 200 миллионов женщин, из них 2,5 миллиона инфицированы ВИЧ [2]. По данным мировой статистики, распространённость ВГС среди беременных женщин различна: 8,6% в Египте [3], 3,6% в Бенине, 1,5% в Нигерии [4] и 1,5% во Франции [5].

По широте распространения и экономическому ущербу гепатит С и ВИЧ-инфекция занимают в России одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека [6].

В Восточной Европе отмечаются высокие темпы распространения этих инфекций не только в группах риска, но и в благополучных слоях населения среди лиц молодого возраста, в связи с чем в последнее время значительно возросло количество ВИЧ-инфицированных беременных женщин, у которых обнаруживают ВГС [7]. ВИЧ-инфекция в сочетании с ВГС является реальной угрозой для будущей матери и ее ребенка. В таких случаях необходимо проведение профилактических мероприятий для предотвращения перинатальной передачи ВИЧ и ВГС-инфекции [8, 9].

Ко-инфекция ВИЧ/ВГС имеет довольно высокую частоту распространения (30—90%), ввиду идентичных путей передачи, ведущим из которых является парентеральный [7, 10]. Наличие у женщины ко-инфекции ВИЧ/ВГС ухудшает течение беременности и приводит к высокой частоте осложнений, таких как анемия (у 57,5—64,8% беременных), угроза прерывания беременности (у 51,9—62,3%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ФПН) (у 58,9—60,3%), задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) (у 19,2—19,6%), многоводие (15,1—20,2%), угроза преждевременных родов (у 12,5—22,0%) [7, 11, 12, 13]. От ВИЧ/ВГС ко-инфицированных женщин дети чаще всего рождаются недоношенными и с признаками внутриутробной гипоксии [14, 15]. Нарастающий иммунодефицит, который обусловлен прогрессированием ВИЧ-инфекции, ухудшает прогноз и ускоряет течение ВГС: более, чем в 2 раза, ускоряет процесс фиброза в печени, развитие цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [16].

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС вирусная нагрузка (ВН) ВГС в крови в 1,5—2 раза выше, чем у пациентов с моно-инфекцией. Это обстоятельство вызвано скоростью вирусной репликации в условиях иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ. Так как физиологическая иммуносупрессия беременных женщин углубляет специфический иммунодефицит, обусловленный прогрессированием ВИЧ без антиретровирусной терапии (АРТ), сокращает время перехода ВИЧ-инфекции в терминальную стадию, активизирует латентные TORCH-инфекции, ВГС, то своевременная ее диагнос-

тика и лечение будут способствовать продлению жизни ВИЧ-инфицированных женщин. Высокий уровень вирусемии может привести к перинатальной передаче возбудителя от матери ребенку с развитием внутриутробной и врожденной инфекции, вызванной вирусом гепатита С [9, 16].

Риск перинатальной передачи вируса гепатита С при моноинфекции реализуется при $VH \geq 1\,000\,000$ коп/мл, а при ко-инфекции ВИЧ/ВГС у беременной риск инфицирования плода возрастает в 3—5 раз [17]. Также неблагоприятными факторами являются: преждевременный разрыв плодного пузыря; преждевременная отслойка плаценты; разрыв родовых путей во время родов; инвазивные вмешательства во время родов; продолжительность безводного промежутка более 6 часов; TORCH-инфекции у беременной; вредные привычки матери, в частности употребление инъекционных наркотиков и курение, что повышает проницаемость фетоплацентарного барьера (ФПБ) [8, 17, 18, 19, 20, 21]. Влияние ВГС-инфекции на перинатальную передачу ВИЧ-инфекции до настоящего времени остаётся неизученным. Остаётся открытым вопрос о способах родоразрешения женщин с ВГС. По данным зарубежных исследований, показанием для проведения кесарева сечения беременным женщинам с ВГС является высокая вирусная нагрузка (более 1 000 000 РНК HCV коп/мл) и фетоплацентарная недостаточность. Роды, проведенные с помощью кесарева сечения, при наличии вышеуказанных двух факторов, позволяют снижать уровень перинатальной трансмиссии, в отличие от родов, прошедших естественным путем (6% против 32%), при которых новорожденный имеет непосредственный контакт с инфицированной материнской кровью, вагинальным секретом, околоплодными водами [22, 23]. Согласно данным других авторов [8, 9], после кесарева сечения инфицировано было 5,6% детей, а при рождении через естественные родовые пути — 13,9%, что свидетельствует об эффективности кесарева сечения. Однако с точки зрения иных исследовательниц способ родоразрешения не влияет на перинатальную передачу ВГС, которая обусловлена только уровнем ВН ВГС [24].

У беременных женщин с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией, ВГС не является дополнительным показанием для оперативного родоразрешения. Выбор способа родоразрешения в данном случае будет зависеть от показателей ВН ВИЧ: при уровне 1000 коп/мл и менее этой пороговой величины возможно проведение родов естественным путем [25].

Профилактика перинатальной передачи ВГС-инфекции на сегодняшний день отсутствует. При выявлении ВГС-инфекции у женщины фертильного возраста, необходимо провести курс лечения до наступления беременности [26]. В настоящее время, для лечения ВГС показано применение препаратов прямого противови-

Таблица 1. Биохимические показатели крови пациента
Table 1. Biochemical parameters of the patient's blood

Возраст	Билирубин общий	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	Общий белок (г/л)
5 месяцев	15,1	40	45	64
1 год	10,1	61 ↑	72 ↑	71
1 год 3 месяца	10,4	88 ↑	80 ↑	72
1 год 6 месяцев	8,6	166 ↑	110 ↑	68
2 года	10,0	132 ↑	89 ↑	77
2 года 6 месяцев	8,0	47 ↑	52 ↑	82
3 года	6,0	46 ↑	45 ↑	75

русного действия. Это полностью устраняет риск последующей передачи ВГС новорожденному и значительно снижает риск осложнений, связанных с печенью, у матери [17].

Прогнозирование рисков перинатальной передачи ВГС может определять показания для лечения ХВГС у женщин, планирующих беременность и определяет тактику медицинского наблюдения за ребенком в дальнейшем [27].

По данным зарубежных исследователей, частота перинатальной передачи ВГС составляет 5,8% [20] у женщин с антителами к ВГС, имеющими определяемую РНК ВГС. Согласно данным других авторов, риск перинатального заражения ВГС-инфекцией составляет от 3% до 10% [26, 28].

Установлено, что от 60 до 80% случаев врожденно-го острого гепатита С переходит в хроническую форму инфекции. У 33,3% детей в возрасте до 3-х лет, по данным гистологического исследования, отмечается развитие фиброза I стадии [7, 29].

Дети, рождённые женщинами с ВГС-инфекцией до 18 месяцев жизни являются носителями анти-НСV антител матери, поэтому для выявления ВГС-инфекции у детей этого возраста необходимо применение молекулярно-биологических методов диагностики. Диагноз вирусный гепатит С может быть установлен при не менее, чем двух положительных ПЦР РНК ВГС тестах, взятых в разное время. У детей в возрасте старше 18 месяцев диагностика ВГС-инфекции проводится без отличия от взрослых пациентов.

Обязательное обследование на ВГС-инфекцию показано детям, рождённым женщинами с ВГС, детям с ВИЧ-инфекцией [16, 18]. По данным Европейской педиатрической ассоциации, возможными вариантами течения перинатальной ВГС-инфекции являются: элиминация вируса (в 20% случаев); хроническая бессимптомная инфекция, перемежающаяся виремия, нормальный уровень АЛТ (в 50% случаев) и хроническая активная инфекция с персистирующей виремией и час-

тыми повышениями АЛТ (в 30% случаев) [17]. У 60% детей диагностируют субклинические и латентные формы с нормальными показателями (АЛТ) (АСТ) [17, 30]. Тем не менее, ранняя стадия вертикально приобретенной инфекции характеризуется широким спектром нарушений АЛТ [27, 31].

Профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции (ППМР) в США и странах Европы проводится с 1994 г. В РФ в 2001 г. ППМР введена в г. Москве и в 2003 г. — во всех регионах РФ.

При подтверждении диагноза ВИЧ-инфекции, независимо от уровня РНК ВИЧ и количества CD4 + Т-лимфоцитов, всем беременным женщинам, не позднее 13 недель (85 дней) гестации назначается антиретровирусная терапия (АРТ) для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции (ППМР). Схема АРТ должна включать не менее трех антиретровирусных препаратов (АРВП) и состоять из двух АРВП группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с бустированным АРВП группы ингибиторов протеазы (ИП), или АРВП группы ингибиторов интегразы (ИИ), или АРВП группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ).

При проведении трёхэтапной ППМР: во время беременности, в родах и новорожденному после рождения до 28 суток жизни, риск перинатальной передачи ВИЧ-инфекции снижается с 40 до 1—2%.

Для рожениц с уровнем РНК ВИЧ более 1000 копий/мл показано оперативное родоразрешение [32].

Цель работы — оценка рисков перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции и современной тактики лечения инфицирования у детей на примере клинического случая реализации перинатальной передачи ВИЧ и ВГС от ВИЧ/ВГС ко-инфицированной женщины. Согласие на публикацию данных получено.

За период с 1982 по 2021 гг. в МГЦ СПИД наблюдались 10 945 детей в возрасте от 0 до 18 лет. У 679 выявлена ВИЧ-инфекция. ВИЧ/ВГС-инфекция подтверждена у 53 пациентов. Заражение ВИЧ/ВГС-инфекцией у

85% случаев произошло перинатальным путём, от ВИЧ/ВГС-инфицированной матери во время беременности или родов. У 44,5% пациентов, зараженных перинатальным путём, матери являлись потребителями ПАВ, у 12% — страдали алкоголизмом. Детям с перинатальным ВИЧ/ВГС-инфицированием в 100% случаев диагноз ВИЧ-инфекции и в 88% случаев — ВГС были установлены на первом году жизни. Длительность ВИЧ/ВГС-инфицирования составила в среднем 9,8 лет (от 1 до 17 лет). Отмечено два случая спонтанного выздоровления от ВГС-инфекции у детей 3 и 6 лет. Курс лечения ВГС был назначен 75,5% пациентов. В группе, получавших ИНФ α -2а и ПэгИНФ α -2а стойкая ремиссия достигнута в 40% и 33% случаев соответственно. Препарат прямого противовирусного действия глекапревир/пибрентасвир получили 30,2% пациентов. В 100% случаев лечение было вирусологически эффективно.

Далее приведем случай из практики с перинатальной ВИЧ/ВГС ко-инфекцией и достижением успеха в контроле репликации обоих вирусов с помощью современных схем противовирусных препаратов.

Клинический пример. Ребенок 2006 года рождения находится на учете в амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД с диагнозом: ВИЧ-инфекция стадия 3, субклиническая. ХВГС, генотип 1а, минимальной степени активности.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден ВИЧ/ВГС ко-инфицированной женщиной 29 лет, от 4 беременности (в анамнезе 2 мед. аборта), протекавшей на фоне употребления психоактивных веществ, курения. Женщина во время первого триместра беременности перенесла ОРВИ, во втором-третьем триместре отмечались явления острого цистита. Данные о показателях количества РНК ВИЧ, РНК ВГС и иммунного статуса матери в доступной медицинской документации отсутствуют.

Роды 2, преждевременные (на 34–35 неделе), самопроизвольные, домашние. Ребенок родился недоношенным с признаками нарушения мозгового кровообращения, морфофункциональной незрелости и внутриутробной гипотрофии. Мать не получала АРТ во время беременности и в родах. С 8 часа жизни ребенок получал Зидовудин 42 дня после рождения. Масса тела при рождении 2400 г, рост 46,0 см. Состояние после рождения — средней тяжести, отмечались снижение двигательной активности и мышечная дистония с преобладанием гипертонуса, синдром угнетения ЦНС с элементами возбуждения, морфофункциональная незрелость. ПЦР РНК ВИЧ — 17 400 коп/мл.

В общем анализе крови новорожденного: гемоглобин — 141 г/л, эритроциты — $4,56 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 351×10^9 /л, лейкоциты — $13,6 \times 10^9$ /л. Биохимический анализ крови без особенностей. ИБ ВИЧ — положительный, α -HCV — положительный. При повтор-

ном исследовании ПЦР РНК ВИЧ — 155 000 коп/мл. Неонатальный период протекал без особенностей. На основании двух положительных результатов ПЦР РНК ВИЧ ребёнку установлен диагноз: ВИЧ-инфекция. Состояние при выписке из родильного отделения удовлетворительное. Была начата АРТ по схеме: Зидовудин + Ламивудин + Лопинавир/Ритонавир.

ПЦР РНК ВГС в возрасте 1 года 6 месяцев — 4 300 000 МЕ/мл. Установлен диагноз: хронический вирусный гепатит С, 1а. Биохимические показатели крови представлены в таблице 1.

Перенесенные заболевания за период наблюдения: частые ОРЗ, частые риниты, бронхит, фарингит, рецидивирующий афтозный стоматит, atopический дерматит, периодически диарейный синдром. До возраста 3 лет отставала в физическом, психомоторном и речевом развитии. В возрасте 4 лет 10 месяцев перенесла ветряную оспу. С 7 лет 10 месяцев на учете у ЛОР-врача с диагнозом: аденоиды II–III степени. В 9 лет 10 месяцев перенесла аппендэктомию. В 10 лет 1 месяц была госпитализирована и получала терапию по поводу пневмоцистоза, также была обнаружена персистирующая микст герпетическая инфекция (ВЭБ, ВПГ 1 типа).

По показателям периферической крови за период наблюдения отмечается анемия легкой степени с 5 месяцев до 1 года; периодически тромбоцитопения с 2 лет 10 месяцев до 3 лет 9 месяцев. С 12 месяцев по биохимическим тестам отмечалась активность трансаминаз (АЛТ, АСТ увеличение в 2–4 раза, с постепенным снижением до 1,5 норм в возрасте 2,5–3 лет). Далее на фоне курсов терапии ХВГС в возрасте 3 лет 2 месяцев препаратами интерферона альфа 2а и урсодезоксихолевой кислоты длительностью 8 месяцев устойчивого вирусологического ответа не достигнуто; в возрасте 6 лет курс препаратами пегинтерферона альфа 2b и рибавирина длительностью 5 месяцев — устойчивого вирусологического ответа не достигну-

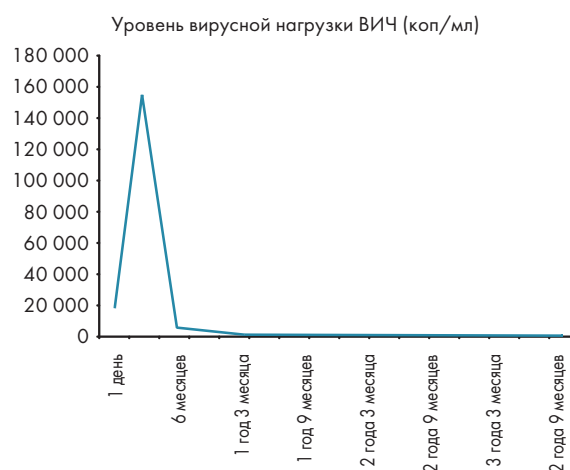


Рисунок 1. Показатели вирусной нагрузки ВИЧ
Figure 1. HIV viral load indicators

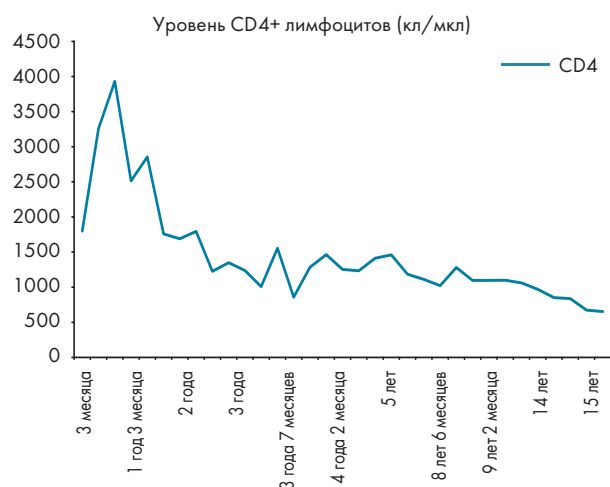


Рисунок 2. Уровень CD4 + лимфоцитов за период наблюдения
Figure 2. Level of CD4 + lymphocytes during the observation period



Рисунок 3. Показатели вирусной нагрузки ВГС
Figure 3. HCV viral load indicators

то, отмечалась умеренная активность (АЛТ, АСТ до 2—1,5 норм); с 14 лет 10 месяцев, после начала третьего курса терапии комбинацией прямых противовирусных препаратов Глекапревира (ингибитора протеазы NS3/4A) + Пибрентасвира (ингибитора NS5A) в одной таблетке, с длительностью терапии 8 недель, показатели трансаминаз отмечались в пределах нормы, удалось достичь устойчивого вирусологического ответа.

В возрасте 14 лет 10 месяцев учитывая национальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у детей, данные лабораторного обследования, жалобы на периодическую тошноту от приема препаратов и большое количество препаратов, и с целью оптимизации приверженности была произведена смена схемы антиретровирусной терапии на препарат с фиксированными дозами Эмтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир

(200/25/300 мг) с удобным режимом приема 1 таблетка 1 раз в сутки. В контрольном анализе крови через месяц от начала лечения новой схемой АРТ вирусная нагрузка ВИЧ сохранялась на неопределяемом уровне. Показатели вирусной нагрузки ВИЧ за время наблюдения отражены на рисунке 1. Отмечалась репликация вируса с максимальным уровнем ВН РНК ВИЧ — 155 000 коп/мл в период острой ВИЧ инфекции, со снижением уровня ВН до неопределяемого уровня на фоне проводимой антиретровирусной терапии, сохраняющаяся по настоящее время.

За период наблюдения абсолютное число CD4+ лимфоцитов оставалось в пределах нормы (рис. 2).

Показатели вирусной нагрузки ВГС отражены на рисунке 3.

Уровень РНК ВГС у ребенка за период наблюдения в МГЦ СПИД достигал 7,1 млн МЕ/мл, снижаясь до минимального значения 3200 МЕ/мл на фоне проводимых курсов терапии против хронического вирусного гепатита С. После проведения третьего курса лечения ХВГС удалось достичь устойчивого вирусологического ответа.

В возрасте 14 лет 10 месяцев была проведена фиброэластометрия — определена стадия фиброза F0—F1 по шкале METAVIR — среднее значение эластометрии 5,8 kPa, IQR 1,1 IQR/med 19%, размах значений 4,3 — 6,9 kPa.

Заключение

Таким образом, в описанном клиническом случае при наличии факторов риска, таких как ко-инфицирование матери ВИЧ/ВГС, употребление психоактивных веществ во время беременности, курение на протяжении всей беременности; преждевременные, домашние роды, отсутствие наблюдения в женской консультации во время беременности, а также отсутствие приема антиретровирусной терапии во время беременности и в родах с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ, реализовалась перинатальная передача ВИЧ/ВГС ко-инфекции у ребенка.

Эффективность АРТ является ведущим фактором сохранения здоровья и жизни у ВИЧ-инфицированных детей и подростков. Успешное долгосрочное лечение ВИЧ-инфекции определяется вирусологической активностью, хорошей переносимостью [33], безопасностью АРВП, удобной лекарственной формой препарата и высокой приверженностью к АРТ.

В настоящее время режим дозирования АРВП для детей до 6 лет предполагает режим дозирования 2—3 раза в сутки. С возраста 6 лет возможно назначение трёхкомпонентных АРВП с фиксированной комбинацией доз, с режимом дозирования 1 раз в сутки. В приведенном клиническом случае пациент с возраста 14 лет 9 месяцев получал трёхкомпонентный антиретровирусный препарат с режимом дозирования 1 раз в сутки с

сохранением устойчивого вирусологического ответа, что демонстрирует эффективность современных подходов к ведению пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Внедрение в педиатрическую практику АРВП с фиксированной комбинацией доз для лечения детей с ВИЧ-инфекцией значительно повышает приверженность к АРТ, её вирусологическую эффективность, повышает уровень жизни и социальную адаптацию ребёнка.

В описанном примере реализовалась хроническая активная инфекция с персистирующей виремией и частыми повышениями АЛТ как вариант течения при вертикально приобретенной инфекции, обусловленной ВГС, согласно данным Европейской педиатрической ассоциации, проявляющаяся в 30% случаев. Представлена эволюция противовирусной терапии ХВГС. Первые два курса проводились: препаратом интерферона альфа-2, на фоне терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты длительностью 8 месяцев и 2-ой — комбинацией препаратов интерферона альфа-2 и рибавирина, длительностью 5 месяцев. Указанные курсы не достигли эффекта. В результате третьего курса терапии с применением комбинации препаратов прямого противовирусного действия Глекапревира и Пибрентасвира с режимом дозирования 1 раз в сутки был достигнут устойчивый вирусологический ответ.

Детям и подросткам с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией показано лечение ВГС препаратами прямого противовирусного действия (Софосбувир и Велпатасвир с 6 лет; Ледипасвир и Софосбувир с 12 лет; Глекапревир и Пибрентасвир с 12 лет и др.), обладающими высокой вирусологической эффективностью, хорошей переносимостью, удобной формой приёма, с курсом лечения 8—16 недель [34, 35].

Литература/ References:

1. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf>
2. Садовникова В.Н. Профилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в Российской Федерации. Современное состояние проблемы и пути ее решения. *Вопр. практ. педиатр.* 2008; 3(2):53—58. [Sadovnikova V.N. Prevention of vertical transmission of HIV infection from mother to child in the Russian Federation. The current state of the problem and ways to solve it. *Voprosi Prakticheskoi Pediatrii=Questions of Practical Pediatrics.* 2008; 3(2):53—58. (In Russ.)]
3. AbdulQawi K., Youssef A., Metwally M.A., Ragih I., AbdulHamid M., Shaheen A. Prospective study of prevalence and risk factors for hepatitis C in pregnant Egyptian women and its transmission to their infants. *Croat Med J.* 2010; 51(3):219—228. doi: 10.3325/cmj.2010.51.219.
4. Ezechi O.C., Kalejaiye O.O., Gab-Okafor C.V., Oladele D.A., Oke B.O., Musa Z.A., Ekama S.O., Ohwodo H., Agahowa E., Gbajabiamilla T., Ezeobi P.M., Okwuraiwe A., Audu R.R.A., Okoye R.N., David A.N., Odunukwe N.N., Onwujekwe D.I., Ujah I.A. Sero-prevalence and factors associated with Hepatitis B and C co-infection in pregnant Nigerian women living with HIV Infection. *Pan Afr Med J.* 2014; 17:197. doi: 10.11604/pamj.2014.17.197.2310.
5. Roudot-Thoraval F., Pawlotsky J.M., Deforges L., Girollet P.P., Dhumeaux D. Anti-HCV seroprevalence in pregnant women in France. *Gut.* 1993; 34(2 Suppl):S55—S56. doi: 10.1136/gut.34.2_suppl.s55.
6. Шаханина И.Л., Радута О.И. Вирусные гепатиты в России в 2000 году: распространенность и экономические потери. В кн.: «Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов, и паразитологов». Москва. 2002. 3:85—86. [Shakhanina I.L., Raduto O.I. Viral hepatitis in Russia in 2000: prevalence and economic losses. «Materials of the VIII Congress of the All-Russian Society of Epidemiologists, Microbiologists, and Parasitologists». Moscow. 2002. 3:85—86. (In Russ.)]
7. Матейко Г.Б., Матвисив М.В. Реализация внутриутробного инфицирования у матери с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Клиническая инфектология и паразитология. 2016; 5(1): 96—104. ISSN: 2306-8787. [Mateiko G.B. Matvisiv M.V. Realization of intrauterine infection in a mother with HIV/HCV co-infection. *Klinicheskaya Infektologiya i Parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology.* 2016; 5(1): 96—104. (In Russ.) ISSN: 2306-8787]
8. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World Journal of Gastroenterology.* 2013; 19(40):6714—6720. <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i40/6714.htm>
9. Huong N., Jourdain G., Siringi W., Decker L., Khamduang W., Le Coeur S., Sirinontakan S., Somsamai R., Pagdi K., Hemvuttiphan J., McIntosh K., Barin F., Lallamant M. Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(7): 602—607. doi: 10.1016/j.ijid.2009.09.002
10. Балмасова И.П., Аристанбекова М.С., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Механизмы взаимодействия вирусных возбудителей у больных, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С. *Журнал микробиологии.* 2016; 5:101—109. [Balmasova I.P., Aristanbekova M.S., Malova E.S., Sepiashvili R.I. Mechanisms of interaction of viral causative agents in patients co-infected with human immunodeficiency and hepatitis C viruses. *Jurnal Microbiologii=Journal of Microbiology.* 2016; 5:101—109. (In Russ.)]
11. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., August E.M., Weldezelasse H., Mbah A.K. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int.* 2011; 31(8):1163—1170. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x
12. Reddick KLB, Jhaveri R., Gandhi M., James A.H., Swamy G.K. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2011; 1:e394—398. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01436.x
13. Huang Q-T, Huang Q., Zhong M., Wei S-S., Luo W., Li F., Yu Y-H. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2015; 22(12):1033—1042. doi: 10.1111/jvh.12430
14. Benhammou V., Tubiana R., Matheron S., Sellier P., Mandelbrot L., Chenadec J. L., Marel E., Khoshnood B., Warszawski J. HBV or HCV Coinfection in HIV-1-infected Pregnant Women in France: Prevalence and Pregnancy Outcomes. *JAIDS.* 2018; 77(5):439—450. doi: 10.1097/QAI.0000000000001618
15. Міцода, Р. М. Прогнозування акушерських ускладнень у жінок із конфекцією хронічного гепатиту С та носійством вірусу імунodefіциту людини. *Науковий вісник Ужгородського університету: Серія: Медицина.* 2011; 40: 261—263. [Mitsoda R.M. Prediction of obstetric complications in women with chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Scientific Bulletin Uzhgorod University, Series «Medicine».* 2011; 40: 261—263.] <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/6445>
16. Cowie B., Dore G., Sasadeusz J. Co-infection: HIV&Viral Hepatitis. A Guide for Clinical Management 4th edition. ASHM. 2010: 6—9.

17. Aebi-Popp K., Duppenhaler A., Rauch A., De Gottardi A., Kahlert C. Vertical transmission of hepatitis C: towards universal antenatal screening in the era of new direct acting antivirals (DAAs)? Short review and analysis of the situation in Switzerland. *Journal of Virus Eradication*. 2016; 2(1): 52–54. PMID: PMC4946698
18. Сенягина Н.Е., Краснов В.В., Лаврова А.Е., Хохлова Н.М., Зорин В.В., Евплова И.А. Значение выявления анти-HCV IgM у детей, рожденных матерями с хроническим гепатитом С. *Детские инфекции*. 2010; 3:17–21.
[Senyagina N.E., Krasnov V.V., Lavrova A.E., Khokhlova N.M., Zorin V.V., Evplova I.A. The Importance of Detecting of Anti-HCV IgM in Children Born from Mothers with Chronic Hepatitis C. *Detskije Infekcii=Children's Infections*. 2010; 3:17–21. (In Russ.)]
19. Baroncelli S., Pirillo M.F., Amici R., Tamburrini E., Genovese O., Ravizza M., Maccabruni A., Masuelli G., Guaraldi G., Liuzzi G., Pinnetti C., Giacomet V., Degli Antoni A., Vimercati A., Dalzero S., Sacchi V., Florida M. HCV-HIV co-infected pregnant women: data from a multicenter study in Italy. *Infection*. 2016; 44(2):235–242. doi: 10.1007/s15010-015-0852-0
20. Benova L., Mohamoud Y.A., Calvert C., Abu-Raddad L.J. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(6):765–773. doi: 10.1093/cid/ciu447
21. Cottrell E.B., Chou R., Wasson N., Rahman B., Gulse J.M. Reducing risk for mother-to-infants transmission of Hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2013; 158(2):109–113. doi: 10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00575
22. Kamins'kij V., Muzika O. Hepatitis C virus: the Modern Problems of Diagnostic Among Pregnant Women. *Reproduktivnoe Zdorov'e Zhenshhiny*. 2008; 2: 20–22.
23. Yao Z., Chen M., Chen Y., Zhang R., Qiu J., Cheng H., Yang Y. Studies on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV) and hepatitis G virus (HGV) co-infection. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zh.* 2004; 39(7):439–442. PMID:15347463
24. Giles M.L., Garland S.M., Grover S.R., Lewin S.M., Hellard M.E. Impact of an education campaign on management in pregnancy of women infected with a blood-borne virus. *Medical Journal of Australia*. 2006; 184(8):389–392. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00288.x>
25. ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека. Клинические рекомендации. 2017:28–31.
[HIV infection: Prevention of perinatal transmission of human immunodeficiency virus. Clinical recommendations. 2017:28–31. (In Russ.)]
26. The European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three Broad Modalities in the Natural History of Vertically Acquired Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 41(1): 45–51. doi: 10.1086/430601
27. Кистенева Л.Б., Чешик С.Г., Самохвалов Е.И., Сербян А.Г., Малышев Н.А. Перинатальный гепатит С: комплексная оценка факторов риска. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 2:58–63.
[Kisteneva L.B., Cheshik S.G., Samokhvalov E.I., Serobyan A.G., Malishev N.A. Perinatal hepatitis C: a comprehensive assessment of risk factors. *Rossiiskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012; 2:58–63. (In Russ.)]
28. England K., Thorne C., Newell M-L. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(2):83–90. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70381-4
29. Басараба Н.М. Врожденный гепатит: Современные подходы к диагностике и пути профилактики. *Перинатология и педиатрия*. 2009; 4(40):79–83.
[Basaraba N. Neonatal hepatitis: modern idea of diagnostik end prophylaxis. *Perinatologiya i Pediatriya=Perinatology and Pediatrics*. 2009; 4(40): 79–83. (in Russ.)]
30. Shadrin O.G., Chernega N.F., Dyukareva S.V., Basaraba N.M., Mogil'niy O.I. Clinical and Paraclinical Features of Hepatitis B and C Flow in Early-Aged Children with Perinatal Infection. *Neonatologiya, Hirurgiya ta Perinatal'na Medicina*. 2014; 4(2): 96–100. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IV.2.12.2014.12>
31. Resti M., Jara P., Hierro L. Azzari C., Giacchino R., Zuin G., Zancan L., Pedditzi S., Bortolotti F. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2003; 70(3): 373–377. doi: 10.1002/jmv.10405
32. 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 St. Petersburg and modern therapy of concomitant viral infections. *Detskije Infekcii=Children's Infections*. 2016; 15(1):24–29. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-24-29>
33. Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н. Пятилетний опыт применения высокоактивной антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией. *Детские инфекции*. 2015; 14(2):35–40.
[Denisenko V.B., Simovanyan E.N. Five years of experience in the use of highly active antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Detskije Infekcii=Children's Infections*. 2015; 14(2):35–40. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-35-40>
34. Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н., Комаров С.В., Уртиков А.В., Горячева Л.Г., Лобзин Ю.В., Чуланов В.П. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2021; 13(1):50–57
DOI:10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57
[Fomicheva A.A., Mamonova N.A., Pimenov N.N., Komarov S.V., Urtikov A.V., Gorjacheva L.G., Lobzin Ju.V., Chulanov V.P. Status and prospects of treatment of chronic hepatitis C in children in the Russian Federation. *Journal of Infectology*. 2021; 13(1): 50–57. (in Russ.)]
35. Венцловайте Н.Д., Горячева Л.Г., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А., Шилова И.В. Опыт терапии хронического вирусного гепатита С у детей старше 12 лет комбинированным препаратом прямого противовирусного действия, содержащим глекапревир и пибрентасвир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021; 10(3):57–66.
[Venclovajte N.D., Gorjacheva L.G., Greshnjakova V.A., Efremova N.A., Shilova I.V. Experience in the treatment of chronic viral hepatitis C in children over 12 years of age with a combined direct antiviral drug containing glecaprevir and pibrentasvir. *Infectious Diseases: news, opinions, training*. 2021; 10(3):57–66. (in Russ.)]
DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66]

Статья поступила 11.11.21

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

Случай SARS-CoV-2-инфекции у ребенка с хронической болезнью почек

О. В. КОВАЛЕВА¹, Л. А. ЛИТЯЕВА¹, О. В. КАЙКОВА²

¹ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Россия

²ГАУЗ ООКИБ, г. Оренбург, Россия

Заболевания почек и хроническая почечная недостаточность входят в число основных сопутствующих патологий осложненного течения COVID-19.

Цель: выявить клинические особенности течения новой коронавирусной SARS-CoV-2-инфекции у ребенка в возрасте 2-х лет 2 месяцев с хронической болезнью почек и почечной недостаточностью, зависимой от диализа.

Новая коронавирусная инфекция началась типично с умеренно выраженного синдрома интоксикации и катаральных явлений, подтверждена выявлением РНК SARS-CoV-2. На компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии, 30% поражения легочной ткани. Прогрессирование произошло к 4 дню госпитализации с развитием мультисистемного воспалительного синдрома, включающего поражение сердечно-сосудистой системы пищеварительной системы на фоне имеющейся терминальной стадии почечной недостаточности. Лабораторными критериями мультисистемного воспалительного синдрома были — нарастание СОЭ, прокальцитонина, С-реактивного белка, ферритина. В результате развившейся полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, хроническая болезнь почек, дети

A case of SARS-CoV-2-infection in a child with chronic kidney disease

O. V. Kovaleva¹, L. A. Lityaeva¹, O. V. Kaykova²

¹Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia

²Orenburg Regional Clinical Infectious Disease Hospital, Orenburg, Russia

Kidney disease and chronic renal failure are among the main comorbidities of the complicated course of COVID-19.

Objective: to identify the clinical features of the course of a new coronavirus SARS-CoV-2-infection in a child aged 2 years 2 months with chronic kidney disease and dialysis-dependent renal failure.

A new coronavirus infection typically began with a moderate intoxication syndrome and catarrhal symptoms, confirmed by the detection of SARS-CoV-2 RNA. Computed tomography of the chest revealed signs of bilateral pneumonia, 30% damage to the lung tissue. Progression occurred by the 4th day of hospitalization with the development of a multisystem inflammatory syndrome, including damage to the cardiovascular system of the digestive system against the background of the existing end-stage renal failure. Laboratory criteria for multisystem inflammatory syndrome were an increase procalcitonin, C-reactive protein, and ferritin. As a result of the developed multiple organ failure, a fatal outcome occurred.

Keywords: new coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, chronic kidney disease, children

Для цитирования: Ковалева О.В., Л.А. Литяева, О.В. Кайкова. Случай SARS-CoV-2-инфекции у ребенка с хронической болезнью почек. Детские инфекции. 2022; 21(2):67-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-67-72

For citation: Kovaleva O.V., L.A. Lityaeva, O.V. Kaykova. A case of SARS-CoV-2-infection in a child with chronic kidney disease. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):67-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-67-72

Информация об авторах:

Ковалёва Оксана Васильевна (Kovaleva O., PhD), к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ОрГМУ Минздрава России, Оренбург; oksana_kovaleva_73@list.ru; <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0003-3701-7175>

Литяева Людмила Алексеевна (Lityaeva L., MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ОрГМУ Минздрава России, Оренбург; lityaeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6695-219X>

Кайкова Оксана Владимировна (Kaykova O.), заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, главный внештатный инфекционист Оренбургской области; ok1008@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7640-1105>

Эпидемиологическая ситуация в мире, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, продолжает оставаться напряженной. При этом возрастают частота встречаемости и тяжесть клинических проявлений этого заболевания среди детского населения. По имеющейся ранее статистике, в детском возрасте реже встречаются осложнения и чаще регистрируются бессимптомные и легкие формы COVID-19. Однако, не исключены случаи тяжелого течения заболевания (преимущественно у детей с отягощенным преморбидным фоном), число которых в последнее время прогрессивно увеличивается [1, 2]. Эти случаи у детей и подростков классифицируют как детский воспалительный мультисистемный синдром, временно связанный с SARS-CoV-2 или мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19 [3]. По данным отчета за 2020 г. Института здоровья Италии, хроническая почечная недоста-

точность (ХПН) входит в число основных сопутствующих патологий у умерших от COVID-19.

К настоящему времени установлено, что для вхождения в клетку-мишень SARS-CoV-2 использует ангиотензин 2 превращающий фермент (АПФ2). Это соединение представляет собой карбоксипептидазу, экспрессированную на клетках почки и расщепляющую AT1 на AT 1—9 и AT2 на AT 1—7. Тем самым АПФ2 противодействует вазоконстрикторным, пролиферативным и фиброзирующим эффектам AT2, генерированным АПФ. Стратификация органов человека по уровню высокой и низкой экспрессии АПФ2 позволяет говорить об очень высокой уязвимости почки к инфекции SARS-CoV-2. При этом в наибольшей степени (82%) АПФ2 экспрессируется на эпителии проксимальных канальцев, меньше на вставочных клетках собирательных трубочек, эпителии дистальных канальцев, гломерулярных париетальных клетках и под-

оцитах. Предполагается, что вирус может проникать в почку, связываясь сначала с АПФ2 на подоцитах, затем распространяясь в канальцевую жидкость и далее в клетки проксимальных канальцев [4].

Некоторые исследования показали, что у многих пациентов, умерших от COVID-19-инфекции, в результате биопсии почки наблюдается коллапс клубочков. Результаты патологоанатомического исследования 26 пациентов показали, что у трети пациентов имелись клинические признаки впервые выявленной протеинурии и/или повышения креатинина в сыворотке. Под световым микроскопом наблюдалось явное острое повреждение канальцев, под электронным микроскопом в эпителиальных клетках почечных канальцев и подоцитах были обнаружены вирусные частицы, а иммунофлуоресцентное окрашивание ядерного белка SARS-CoV-2 в клетках почечных канальцев было положительным. Эти патологические результаты указывают на то, что SARS-CoV-2 инфицирует почечные паренхиматозные клетки. Есть два возможных механизма, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает поражение почек — это цитокиновое повреждение подоцитов вирусами и/или прямое токсическое воздействие вирусов на подоциты [5].

COVID-19 представляет собой тяжелое острое респираторное заболевание, которое в силу мультиорганного тропизма вируса SARS-CoV-2 может усугублять или вызывать *de novo* патологию почек. С клинической точки зрения она характеризуется усилением степени тяжести и высокой вероятностью неблагоприятного исхода заболевания. При поражении почек *de novo*, по некоторым данным, наблюдается также развитие умеренно выраженного мочевого синдрома и дисфункция почек, природа которых недостаточно изучена. Однако, если при острой почечной патологии течение COVID-19 проанализировано достаточно подробно, то данные об особенностях этого заболевания при терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) и, в частности, у больных, получающих программный гемодиализ, в литературе освещены довольно скудно [4–6].

Кроме того, у больных с ХПН выявляются множественные нарушения гуморального и клеточного звеньев иммунитета, в основе которых могут лежать нарушения функции Т-клеток, что также может неблагоприятно сказываться на течении SARS-CoV-2-инфекции [7].

В связи с этим изучение особенностей течения SARS-CoV-2-инфекции на фоне хронической патологии почек у детей является актуальным.

Цель: выявить клинические особенности течения новой коронавирусной SARS-CoV-2-инфекции у ребенка с хронической болезнью почек и почечной недостаточностью.

Представлен клинический случай наблюдения новой коронавирусной инфекции у пациента раннего возраста, находившегося на стационарном лечении в ГАУЗ Оренбургской областной клинической инфекционной больницы (ООКИБ) г. Оренбурга. Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение. Мальчик в возрасте 2 лет 2 месяцев поступил в ООКИБ 3.09.21 г. с жалобами на слабость, заложенность носа, отеки.

Ребенок был переведен из Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Оренбурга, где находился на лечении с диагнозом: «Хроническая болезнь почек. Стадия 5, зависимость от диализа. Артериальная гипертензия. Вторичная, ренальная. Гипертрофическая кардиомиопатия. Вторичный гиперпаратиреоз. Белково-энергетическая недостаточность».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 3 беременности, 2 родов. Беременность протекала на фоне токсикоза, железодефицитной анемии, гестоза в третьем триместре, угрозы прерывания. Роды физиологичные, произошли в срок. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Масса при рождении 3710 г, рост — 53 см. Новорожденный приложен к груди в первые сутки. Выписан из роддома на 4 сутки. Ребенок находился на грудном вскармливании до момента заболевания. Рос и развивался в соответствии с возрастом. На диспансерном учете состоял у невролога с диагнозом: Перинатальное поражение ЦНС. Синдром ликворо-динамических нарушений. У окулиста — с диагнозом: Косоглазие. 8.08.20 г. в возрасте 1 года 2 месяцев мальчик перенес острую кишечную инфекцию по типу гемоколиты, тяжелой степени тяжести, осложнившуюся гемолитико-уремическим синдромом, на фоне которого развилась хроническая болезнь почек (ХБП) и сформировалась хроническая почечная недостаточность. Лечение гемолитико-уремического синдрома мальчик получал в реанимационном отделении ОДКБ. 12.08.20 г. ребенку был установлен перитонеальный катетер, проводился непрерывный перитонеальный диализ. С 21.08.20 г. появились симптомы диализного перитонита. На фоне проводимого гемодиализа показатели креатинина были стабильно высокими: 325–391–348 мкмоль/л (норма — 35–110 мкмоль/л), уровень мочевины был в пределах 10,3–15,3–16,7 ммоль/л (норма 4,3–7,1 ммоль/л). В связи с тяжестью состояния, невозможностью дальнейшей заместительной почечной терапии в ГАУЗ ОДКБ ребенок был переведен в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира» Департамента здравоохранения г. Москвы, центр гравитационной хирургии и гемодиализа, где находился с 3.09.20 г. по 8.06.21 г. Обратно в ОДКБ ребенок вернулся 9.06.21 г., где находился в реанимационном отделении до 3.09.21 г. Накануне 2.09.21 г. у мальчика появилась заложенность носа, повысилась тем-

Таблица 1а. Динамика показателей общего анализа крови
Table 1a. Dynamics of indicators of a general blood test

Дата	Нб ($n = 110 - 140$ г/л)	Эр. ($n = 3,5 - 4,5 \times 10^{12}$ /л)	Тромб. ($n = 160 - 390 \times 10^9$ /л)	Лейкоц. ($n = 5 - 13 \times 10^9$ /л)	П/я ($n = 0,5 - 1\%$)	С/я ($n = 25 - 60\%$)	Лф ($n = 26 - 60\%$)	Моноц. ($n = 2 - 10\%$)	СОЭ ($n = 4 - 13$ мм в час)
3.09.21	110	3,57	129	3,8			26,8		23
4.09.21	87	2,88	142	4,47					40
5.09.21	90	3,05	165	9,8			34,5		10
6.09.21	106	3,27	129	6,3		69,1	25,1		43
7.09.21	114	3,67	125	5,57					10
8.09.21	98	3,04	118	7,16					47
9.09.21	93	3,04	118	7,16		63,4	31,6	4,9	47
10.09.21	110	3,59	74	6,02	0,8	79,5	15,8	3,7	26
11.09.21	102			6,6		72,4	21,6		14
12.09.21	93	2,89	74	3,78	1,1	78,6	11,6	9	42

пература до $37,5^{\circ}\text{C}$, в связи с чем было проведено исследование мазка из носа и зева методом ПЦР на коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, тест положительный. Выполнена рентгенография органов грудной клетки, где регистрировались признаки бронхита. Ребенок направлен в ООКИБ.

При поступлении в ООКИБ состояние расценивалось как тяжелое за счет основного заболевания, почечной недостаточности, катарального синдрома, интоксикации. Объективный осмотр: мальчик правильного телосложения, пониженного питания. Вес — 8950 г, рост — 81,5 см. Температура $38,4^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы — чистые, бледные, сухие. Тurgор тканей снижен на животе. Подкожно-жировой слой развит слабо, кожная складка на животе собирается, плохо расправляется. Отмечается пастозность лица, ладоней и стоп. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы в диаметре до 3 мм, мягкоэластичные, безболезненные. Носовое дыхание умеренно затруднено из-за заложенности носа. Зев гиперемирован, налетов нет. Грудная клетка — цилиндрической формы, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. При перкуссии ясный легочный звук. При аускультации в нижних отделах легких отмечается ослабление дыхания, больше справа. Сатурация при вдыхании атмосферным воздухом 98%, ЧД 30 в минуту, ЧСС 128 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный по всем отделам. Стул — 1–2 раза за сутки, кал оформленный. Печень на 2 см ниже края реберной дуги. Разовая порция мочи — 10–17 мл. Ребенок в сознании. Взгляд фиксирует. Менингеальных, очаговых знаков нет.

Выставлен предварительный диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная. Хроническая болезнь почек. Стадия 5, зависящая от диализа. Артериальная гипертензия. Вторичная, ренальная. Гипертрофическая кардиомиопатия. Вторичный гиперпаратиреоз. Белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести (дефицит веса 20%).

При поступлении было назначено лечение: рекомбинантный интерферон альфа2b (Виферон), панкреатин (креон), амлодипин, эналаприл, карбонат кальция.

В общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина (110 г/л), тромбоцитопения (129×10^9 /мл), лейкопения ($3,8 \times 10^9$ /мл), ускорение СОЭ до 23 мм в час. В биохимическом анализе крови — белок — 68,78 г/л, альбумин — 40,89 г/л, щелочная фосфатаза — 310 Е/л, ЛДГ — 333,3 Е/л, глюкоза — 3,8 ммоль/л, натрий — 132,7 ммоль/л, Д-димер — 100 нг/мл, повышение активности АсАТ (137,43 Е/л), высокие показатели мочевины (15,5 ммоль/л), креатинина (333 мкмоль/л), ферритина (500 нг/мл), гиперкалиемия (7,36 ммоль/л). В общем анализе мочи — лейкоцитурия (8–10 в поле зрения), протеинурия (300 мг/дл), кетонурия (10 мг/дл), реакция щелочная $\text{pH} = 8$. На ЭКГ — ритм синусовый с ЧСС 62–72 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца.

При УЗИ внутренних органов — гепатомегалия, увеличение размеров поджелудочной железы. Реактивные изменения печени, поджелудочной железы. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Перистальтика кишечника сохранена.

Таблица 16. Динамика показателей биохимического анализа крови
Table 1b. Dynamics of indicators of biochemical blood test

Дата	Белок (норма 62—83 г/л)	Альбумин (норма 40%)	б/р (норма 8— 20 мкмоль/л)	АсАТ (норма до 40 МЕ)	АлАТ (норма до 30МЕ)	ЩФ (норма до 644 ЕД/л)	ЛДГ (норма до 576 ЕД/л)	Глюкоза (норма 3,3— 5,5 ммоль/л)	Мочевина (норма 4,3— 7,1 ммоль/л)	Креатинин (норма 35— 110 ммоль/л)	Холестерин (норма 2,95— 5,25 ммоль/л)	СРБ (норма до 0,5 мг/л)
3.09			17		64			3,8	15,2	333		
4.09	68,78	40,89		137,43		310,69	333,3				6,87	
6.09	64,06	38,73		253,8		331,71	522,79				5,96	4,46
7.09	54,52		17,49	272	75,11	206,23	863,11	4,12	12,2	162,44		11,3
8.09	58,3	30	17,6	122	44			7,6	22,5	289	5,2	9
9.08	56,06	30,77	16,36	218,05	61,13				17,88	225,42	5,59	10,64
10.09	63,3	34,4%	11,2	72	56	163		3,9	9,6	140	6,2	17,7
Дата	Прокальцитонин (норма менее 0,05 нг/мл)	D-димер (норма до 250 мкг/мл)	Ферритин норма 7— 140 мкг/л)	ПТИ (норма 80—100%)	ПВ (норма 12— 18 сек)	МНО (норма 0,8—1,2)	АЧТВ (норма 25— 40 сек)	Фибриноген (норма 2,76—4,7)	Тромбиновое время (норма 14—21 сек)	Na ⁺ (норма 135—145)	K ⁺ (норма 3,5—4,5)	
3.09				110	12,8	0,94	32	2,3	16,9	132,7	7,36	
4.09												
6.09	1,39 нг/мл	250	500	102	13,3	0,9	41,4	2,3	18,9			
7.09				96,2	13,8	1,02	33,8	1,7	18,3			
8.09				105	13,1	0,97	28,8	2,6	18,6	142 139,6	3,79 4,03	
9.08												
10.09	1,73нг/мл	250 нг/мл (норма 0— 285)	Более 500 нг/мл	102%	13,3	0,98	23,3	—	15,6сек	143,3	3,55	

На рентгенограмме органов грудной клетки от 3.09.21 г. — легочный рисунок не изменен. Очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Корни легких структурны. Тень средостения расширена в поперечнике в нижних отделах (КТИ 59%). Сердечная талия сглажена. Синусы свободные. Заключение: активной патологии органов грудной клетки не выявлено. Рентгенологическая картина кардиомегалии 2 степени.

На компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней вирусной пневмонии, 30% поражения легочной ткани.

На фоне проводимого лечения в течение 3 дней состояние ребенка было стабильно тяжелым по основному заболеванию (ХБП). С 4 дня появилась отрицательная динамика в виде нарастания температуры, дыхательной недостаточности. При осмотре кожные покровы землистого оттенка, тургор тканей снижен, дыхание спонтанное. Снижение сатурации до 90%. Одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания на вдохе и выдохе в покое, с частотой дыхания 56 в мин. При аускультации легких — дыхание проводится, выслушиваются сухие и влажные хрипы с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 80/50 мм рт.ст. Жи-

вот при пальпации умеренно вздут, болезненный. Печень на 2 см ниже края реберной дуги. Стула нет. Анурия. Ввиду нестабильности гемодинамики на фоне титрования вазопрессоров процедура гемодиализа остановлена. Состояние очень тяжелое за счет синдрома интоксикации, дыхательной недостаточности, терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой недостаточности.

После проведения консилиума выставлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, ПЦР подтвержденная. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония. Тяжелой степени тяжести. Токсикоз 3 степени. ДН 3 степени. Гидроперикард. ХБП 5 стадия, зависящая от диализа. Ренальная артериальная гипертензия. Гипертрофическая кардиомиопатия. Метаболический ацидоз. Вторичный гипопаратиреоз. Белково-энергетическая недостаточность. Средней степени тяжести. Анемия гипохромная. Легкой степени тяжести. Смешанного генеза.

Ребенок неоднократно консультирован специалистами Федерального Центра с помощью телемедицинских коммуникаций.

С учетом нарастающей дыхательной недостаточности ребенок переведен на аппарат ИВЛ. Проводи-

лось лечение — парентеральное питание, рекомбинантный интерферон альфа2b, иммуноглобулины для внутривенного введения, меропенем, ванкомицин, гемодиализ 3 раза в неделю, дексаметазон. По назогастральному зонду отмечалось выделение застойного содержимого вязкой слизистой мокроты с геморрагическим компонентом. В лечении добавлена гемостатическая терапия, переливание свежезамороженной плазмы, гемотрансфузия.

На фоне проводимых мер лечения состояние ребенка было стабильно тяжелым.

В общем анализе крови отмечалось нарастание анемии: снижение гемоглобина 110–87 — 93 г/л, эритроцитов в диапазоне $3,57 \times 10^{12}$ /л– $2,88 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитопения ($129–74 \times 10^9$ /л), лейкопения ($6,3 \times 10^9$ /л– $3,78 \times 10^9$ /л), нейтрофилёз (69,1%–78,5%), лимфопения (26,8%–11,6%), ускорение СОЭ от 23 до 47 мм в час (табл. 1а). В биохимическом анализе крови — гипопроteinемия (54,5 г/л), гипоальбуминемия (30%), признаки цитолиза (АсАТ от 72 до 272 МЕ/мл, АлАТ от 64 до 56 МЕ/мл), повышение активности ЛДГ (333,3–863,11), гиперхолестеринемия (6,87–6,2), повышение С-реактивного белка 4,46–17,7 мг/л, нарастание прокальцитонина 1,39–1,74 нг/мл, ферритина (50–500 нг/мл). Показатели свертывающей системы (Д-димер, ПТИ, МНО, АЧТВ, ПВ, фибриноген, ТВ) — были в пределах нормы (табл. 1б).

На ЭХО-кардиографии — увеличение левых отделов сердца, сократительная способность сердца сохранена. Фракция выброса 60%. Утолщение стенки левого желудочка. Створки митрального клапана утолщены. Недостаточность митрального клапана 2–3 степени. Проплапс митрального клапана 1 степени. СДЛЖ 29 мм рт.ст. ООС 2–2,5 мм. Сепарация листков перикарда до 8 мм.

Посев с эндотрахеальной трубки (7.09) — выделен *Staphylococcus epidermidis*.

На 9-й день состояние ребенка крайне тяжелое за счет полиорганной недостаточности. Сознание угнетено до сопора (9 баллов по Глазго). Температура 37,2–38°C. При аускультации в легких дыхание ослаблено слева и в задних отделах, выслушиваются влажные и проводные хрипы. Брадикардия. Приглушенность сердечных тонов. Гипотония. Состояние с отрицательной динамикой за счет нарастания дыхательной и сердечной недостаточности. ИВЛ — в режиме РЕ параметрами — FIO_2 —повышение до 95%, ЧД = 40 в мин. Сатурация 92%. На фоне продолжающегося титрования дофамина 4%, норадреналина 0,2% в 18:20 произошла остановка сердечной деятельности. В течение 30 минут проводилась сердечно-легочная реанимация, в исходе которой сердечная деятельность не восстановилась.

Патолого-анатомический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, подтвержденная (ПЦР мазка на COVID-19 (+) от 2.09. и 4.09.21г), крайне тяжелой степени тяжести.

Фоновые заболевания: Хроническая болезнь почек 5 стадии, зависимость от диализа. Артериальная гипертензия ренальная.

Осложнения основного заболевания: Острая респираторная вирусная инфекция верхних дыхательных путей множественной локализации, двусторонняя интерстициальная пневмония. Двусторонний малый гидроторакс. Гидроперикард. Острый респираторный дистресс-синдром. Эндотоксикоз. ДВС-синдром с кровоизлияниями, с наличием свежих тромбов в просветах артерий и вен разной локализации. Метаболический ацидоз-отек и дислокация головного мозга. Вторичный гипопаратиреоз. Белково-энергетическая недостаточность средней степени тяжести. Тяжелые дистрофические изменения внутренних органов: диффузные гипоксические, метаболические, ишемические повреждения в головном мозге, в сердце, в почках, в печени. Отек легких.

Сопутствующие заболевания: Малая аномалия сердца: ООС 2–2,5 мм. Недостаточность митрального клапана 2–3 ст. Кардиомегалия 2 ст.

Совпадение клинического и патолого-анатомического диагнозов.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало, что у ребенка с хронической болезнью почек, осложненной хронической почечной недостаточностью, зависимой от диализа, новая коронавирусная инфекция началась типично с умеренно выраженного синдрома интоксикации и катаральных явлений, о чем свидетельствуют самочувствие пациента при поступлении, нормальные показатели сатурации, отсутствие одышки и результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки. Прогрессирование поражения легочной ткани произошло к 4 дню госпитализации с развитием острой дыхательной недостаточности смешанного типа (ЧД — 56 в мин, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания на вдохе и выдохе в покое, снижение сатурации до 90%). На фоне тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции у ребенка развился мультисистемный воспалительный синдром, включающий поражение сердечно-сосудистой системы (приглушенность тонов сердца, нарастание АсАТ, увеличение левых отделов сердца, утолщение стенки левого желудочка, створок митрального клапана, признаки недостаточности митрального клапана 2–3 степени, сепарация листков перикарда по задней стенке левого желудочка до 8 мм), пищеварительной системы (вздутие живота, нарушение перистальтики кишечника) на фоне имеющейся терминальной стадии почечной недостаточности. Лабораторными критериями мультисистемного воспали-

тельного синдрома были — нарастание СОЭ, прокальцитонина, С-реактивного белка, ферритина. Смерть ребенка наступила от осложнений новой коронавирусной инфекции, проявляющихся полиорганной недостаточностью. Проследивая показатели креатинина, мочевины и калия на фоне течения SARS-CoV-2-инфекции у данного ребенка, следует отметить, что они были стабильно высокими, но выраженного их роста по мере ухудшения течения заболевания не отмечалось.

Заключение

Проведенное клиническое наблюдение подтверждает, что новая SARS-CoV-2 коронавирусная инфекция протекает тяжело у детей с сопутствующей патологией. При этом хроническая болезнь почек связана с неблагоприятными исходами и смертностью у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Клинической особенностью данного случая было развитие выраженного синдрома воспалительного ответа с формированием гемодинамической и полиорганной недостаточности.

Литература/References:

1. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Начинкина Т.А., Тетюшин К.В., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Булина О.В., Афанасьева О.И. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021; 20(2): 5—9. [Shakmayeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N., Nachinkina T.A., Tetyushin K.V., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Afanas'eva O.I. Features of a new coronavirus infection in children of different ages. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2): 5—9. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>]
2. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афуков И.И., Драчева Н.А., Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., Акимкин В.Г., Плоскирева А.А., Таранов Л.О. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020—2021 г.г. *Детские инфекции*. 2021; 20(3):5—10. [Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Dracheva N.A., Malahov A.B., Gutyrchik T.A., Akimkin V.G., Ploskireva A.A., Taranov L.O. Clinical and epidemiological features of the course of a new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of increased incidence in the city of Moscow in 2020—2021. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3):5—10. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10>]
3. Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф., Шефер Е.П. Клинический случай развития мультисистемного воспалительного синдрома у ребенка с новой коронавирусной инфекцией. *Детские инфекции*. 2021; 20(2):60—63. [Belan Yu.B., Gashina E.A., Lobova E.F., Shefer E.P. A clinical case of the development of multisystem inflammatory syndrome in a child with a new coronavirus infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):60—63. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-60-63>]
4. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Усатюк С.С., Бурдулева Т.А., Дьякова Е.Н., Фролов А.В., Лосс К.Э., Зубкин М.Л., Ким И.Г., Волгина Г.В. COVID-19: связь с патологией почек. *Нефрология и диализ*. 2021; 23(2):147—159. [Tomilina N.A., Frolova N.F., Artyuhina L.YU., Usatyuk S.S., Buruleva T.A., D'yakova E.N., Frolov A.V., Loss K.E., Zubkin M.L., Kim I.G., Volgina G.V. COVID-19: association with kidney disease. *Nefrologiya i Dializ=Nephrology and Dialysis*. 2021; 23(2):147—159. (In Russ.) DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159]
5. Kand S.H., Kim S.W., Kim A.Y., Cho K.H., Park J.W., Do J.Y. Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 28; 35(50):e434. English. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e434>
6. Выхристенко Л.Р., Счастливенко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19. *Вестник ВГМУ*. 2021; 20(1):7—23. [Vyhrystenko L.R., Schastlivenko A.I., Bondareva L.I., Sidorenko E.V., Muzyka O.G. Kidney damage in COVID-19 infection. *Vestnik VG-MU*. 2021; 20(1):7—23. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.1.7>]
7. Сокурено С.И., Федосеев А.Н., Борисова Т.В. Иммунологические нарушения у пациентов с хронической болезнью почек. Перспективы иммунозаместительной терапии. *Клиническая практика*. 2014; 3:83—89. [Sokurenko S.I., A.N. Fedoseev, T.V. Borisova. Immunological disorders in patients with chronic kidney disease. Prospects for immunoreplacement therapy. *Klinicheskaya Praktika=Clinical Practice*. 2014; 3:83—89. (In Russ.)]

Статья поступила 08.12.21.

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

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