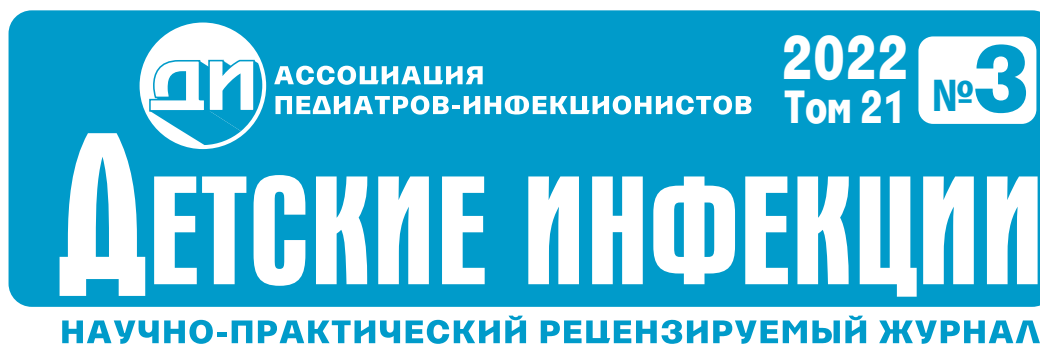


ISSN 2072-8107 Print
ISSN 2618-8139 Online



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

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

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 09.09.2022 г.

Тираж 3000 экз.

УДК 616.9-053.2

© Ассоциация педиатров-инфекционистов

С М У К

1 1 1 1

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

С. Г. Горбунов, Л. Н. Мазанкова, А. Н. Оськин. Роль TLR-3 в течении и исходах ротавирусной инфекции у детей раннего возраста	5
В. Б. Денисенко, Э. М. Симованьян. Клинико-иммунологическая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией	10
А. Л. Бондаренко. Особенности течения COVID-19 у детей, находящихся на амбулаторном лечении	18
Р. Ф. Сайфуллин, Н. Н. Зверева, М. А. Сайфуллин, С. В. Сметанина, Е. В. Кардонова, О. В. Шамшева. Особенности эпидемиологического анамнеза пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в г. Москве	22
Л. В. Кравченко, М. А. Левкович, С. Б. Бережанская, А. А. Афонин, И. И. Крукиер, О. З. Пузикова, И. В. Панова, Д. И. Созаева, В. А. Попова, Н. А. Друккер. Клинико-диагностическая значимость определения цитокинового статуса у детей грудного возраста с хроническим течением цитомегаловирусной инфекции на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС	28
Е. О. Кочетова, В. Ф. Баликин, О. В. Шамшева, И. В. Полеско, В. Ф. Учайкин, В. А. Конев, О. А. Майорова, В. В. Белякова, В. В. Горев, Л. Б. Кононов. Лонгитудинальный мониторинг поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации на первом году жизни и оптимизация стратегии вакцинации	33

Лекция

Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, Е. В. Баракина, М. Д. Субботина. Парвовирусная В19 инфекция: лекция	39
---	----

Случай из практики

В. В. Соколовская, А. А. Литвинова, А. В. Крикова, Р. С. Козлов. Влияние морбидного ожирения на исход COVID-19 у ребенка	47
Е. А. Гашина, Е. Ф. Лобова, Е. П. Шефер. Клинический случай новой коронавирусной инфекции с поражением сердца у ребенка	52
С. М. Безроднова, Н. А. Яценко, Г. М. Сиражов, Ю. Н. Кашина. Новая коронавирусная инфекция у ребенка с тяжелым вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, на фоне острого лимфобластного лейкоза	56
О. В. Молочкова, О. Б. Ковалев, П. Ю. Лузан, Н. О. Ильина, Ш. А. Ганиев, А. К. Коновалов, О. В. Шамшева, Н. Ю. Егорова, А. Д. Зотова, А. Л. Россина, А. А. Корсунский, Е. В. Галеева, А. А. Гужавина, А. В. Тебеньков, В. Г. Шаталов. Случай ветряной оспы с множественными бактериальными осложнениями, потребовавшими хирургического лечения	61
Я. А. Богвилене, Г. П. Мартынова, М. А. Строганова, А. А. Лаптева. Развитие острой почечной недостаточности у ребенка с генерализованной формой иерсиниозной инфекции	65
О. Г. Кимирилова, Г. А. Харченко. Арбовирусные лихорадки у детей и взрослых в Астраханской области: клинические случаи	68

ISSN 2072-8107 Print
ISSN 2618-8139 Online



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. Ilienkov — 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. Tychiev — 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 09.09.2022

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CMYK

3 3 3 3

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

S. G. Gorbunov, L. N. Mazankova, A. N. Os'kin. The role of TLR-3 in the course and outcomes of rotavirus infection in infants	5
V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan. Clinical and immunological characteristics of congenital cytomegalovirus infection in children with HIV infection	10
A. L. Bondarenko. Features of the course of COVID-19 in children undergoing outpatient treatment	18
R. F. Sayfullin, N. N. Zvereva, M. A. Sayfullin, S. V. Smetanina, E. V. Kardonova, O. V. Shamsheva. Features of the epidemiological history of patients with Lyme borreliosis	22
L.V. Kravchenko, M. A. Levkovich, S. B. Berezhanskaya, A. A. Afonin, I. I. Krukier, O. Z. Puzikova, I. V. Panova, D. I. Sozaeva, V. A. Popova, N. A. Drukker. Clinical and diagnostic significance of determining the cytokine status in infants with chronic cytomegalovirus infection against the background of hypoxic-ischemic CNS damage	28
E. O. Kochetova, V. F. Balikin, O. V. Shamsheva, I. V. Polesko, V.F. Uchaykin, V. A. Konev, O. A. Mayorova ³ , V. V. Belyakova ³ , V. V. Gorev ⁴ , L. B. Kononov. Longitudinal monitoring of post-vaccination immunity against hepatitis B in children after standard immunization in the first year of life and optimization of vaccination strategy	33

LECTURE

T. M. Chernova, V. N. Timchenko, E. B. Pavlova, E. V. Baracina, M. D. Subbotina. Parvovirus B19 infection: lecture	39
--	----

CASE REPORT

V. V. Sokolovskaya, A. A. Litvinova, A. V. Krikova, R. S. Kozlov. The effect of morbid obesity on the outcome of COVID-19 in a child	47
E. A. Gashina ¹ , E. F. Lobova ¹ , E. P. Shefer. A clinical case of the new coronavirus infection with cardiac involvement in a child	52
S. M. Bezrodnova, N. A. Yatsenko, G. M. Sirazhov, Iu. N. Kashina. New coronavirus infection in a child with severe secondary immunodeficiency associated with hematopoietic stem cell transplantation against the background of acute lymphoblastic leukemia	56
O. V. Molochkova, O. B. Kovalev, P. Yu. Luzan, N. O. Ilyina, Sh. A. Ganiev, A. K. Kononov, O. V. Shamsheva, N. Yu. Egorova, A. D. Zotova, A. L. Rossina, A. A. Korsunskiy, E. V. Galeeva, A. A. Guzhavina, A. V. Tebenkov, V. G. Shatalov. A case of chickenpox with multiple bacterial complications requiring surgical treatment	61
Ya. A. Bogvilene, G. P. Martynova, M. A. Stroganova, A. A. Lapteva. Development of acute renal failure in a child with a generalized form of yersiniosis infection	65
O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko. Arbovirus fevers in children and adults in the Astrakhan region: clinical cases	68

Роль TLR-3 в течении и исходах ротавирусной инфекции у детей раннего возраста

С. Г. ГОРБУНОВ, Л. Н. МАЗАНКОВА, А. Н. ОСЬКИН

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава России, Москва, Россия

Установлено, что клиническая картина ротавирусной инфекции у детей раннего возраста с исходно низким количеством иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, существенно не отличается от таковой у пациентов с исходно большим количеством клеток, экспрессирующих TLR-3. При анализе проводимого лечения оказалось, что антибактериальную терапию из-за активации бактериальной микрофлоры применяли только детям с исходно низким количеством иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3. В этой же группе пациентов при катамнестическом наблюдении в течение 6–12 месяцев после перенесенной ротавирусной инфекции отмечалось развитие atopического дерматита и пищевой аллергии.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, TLR-3, клиническая картина, исходы заболевания, дети раннего возраста

The role of TLR-3 in the course and outcomes of rotavirus infection in infants

S. G. Gorbunov, L. N. Mazankova, A. N. Os'kin

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

It was found that the clinical picture of rotavirus infection in infants with an initially low number of immunocompetent cells expressing TLR-3 does not differ significantly from that of patients with an initially large number of cells expressing TLR-3. When analyzing the treatment, it turned out that antibacterial therapy due to the activation of bacterial microflora was used only in children with an initially low number of immunocompetent cells expressing TLR-3. In the same group of patients, the development of atopic dermatitis and food allergies was noted during catamnestic observation for 6–12 months after rotavirus infection.

Keywords: rotavirus infection, TLR-3, clinical picture, disease outcomes, infants

Для цитирования: Горбунов С.Г., Л.Н. Мазанкова, А.Н. Оськин. Роль TLR-3 в течении и исходах ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2022; 21(3):5-9. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-5-9

For citation: Gorbunov S.G., L.N. Mazankova, A.N. Os'kin. The role of TLR-3 in the course and outcomes of rotavirus infection in infants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(3):5-9. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-5-9

Информация об авторах:

Горбунов Сергей Георгиевич (Gorbunov S.), д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО Минздрава России; gsgsg70@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6335-0487>

Мазанкова Людмила Николаевна (Mazankova L.), д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней РМАНПО Минздрава России; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Оськин Александр Николаевич (Os'kin A.), аспирант кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО Минздрава России; o_alksandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2254-786X>

Ротавирусная инфекция является наиболее частой среди острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей, особенно раннего возраста. По данным Роспотребнадзора, в Москве за 2021 год зарегистрировано 2055 случаев ротавирусной инфекции у детей первых 2-х лет жизни, что составило 41,5% от общего количества заболеваний у пациентов с рождения до 17 лет включительно. Такой высокий удельный вес заболеваемости в данной возрастной группе диктует необходимость внедрения в практику как можно более ранней специфической профилактики ротавирусной инфекции, что согласуется с позицией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ).

С 2014 года вакцинация против этого заболевания включена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, в нашей стране официально зарегистрировано несколько вакцин, что, безусловно, должно способствовать снижению заболеваемости детей ротавирусной инфекцией. Однако массовая иммунизация пока находится лишь в самой начальной стадии, поэтому в настоящее время данная нозологическая форма остается весьма актуальной для педиатрической службы и здравоохранения в целом [1].

К сожалению, значение ротавирусной инфекции для клинической практики не исчерпывается лишь острым

периодом заболевания, поскольку известно о формировании в последующем в ряде случаев поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) различного характера [2, 3]. Во многом причиной неблагоприятных исходов и последствий ротавирусной инфекции у детей является состояние их иммунной системы, в частности клеточного звена, обеспечивающего 1-ю линию защиты от различных микроорганизмов. Подтверждением этому служит тот факт, что необходимое для защиты макроорганизма от патогенов количество плазматических клеток наблюдается лишь ко 2-му году жизни [4].

Важнейшими из Т-хелперов, выполняющими протективную функцию, являются CD4+ клетки, которые способствуют формированию клеточного и гуморально-опосредованного адаптивного иммунного ответа. Именно они наряду с антителами к ротавирусу способствуют элиминации возбудителя, в результате чего их количество, как и Т-клеток целом, у детей существенно уменьшается, приводя к дисбалансу Т-хелперного ответа [5]. Значение CD4+ клеток весьма велико не только в случае первичного инфицирования ротавирусом, но и при повторных заболеваниях данной нозологической формой, а также для выработки иммунитета при введении антиротавирусных вакцин [6]. Известно, что у детей в отличие от взрослых количество и функции

ональная активность CD4+ клеток, способствующих продукции γ -интерферона, при ротавирусной инфекции снижены [7].

CD4+ клетки, наряду с моноцитами, макрофагами и дендритными клетками экспрессируют особые рецепторы, получившие название toll-like (TLR), которые способны распознавать среди прочих микроорганизмов РНК-содержащие вирусы, включая ротавирус. Существует несколько типов TLR, при этом особенно важными для распознавания ротавируса являются TLR-3, обеспечивающие адекватный врожденный и адаптивный иммунный ответ на этот микроорганизм. Лигандом TLR-3 является двухцепочечная вирусная РНК. Активация данного вида рецепторов приводит к выработке интерферона I типа, что в итоге формирует противовирусный и провоспалительный ответ цитокинов и запускает каскад адаптивных иммунных реакций, позволяя отнести TLR-3 к одним из наиболее значительных модуляторов клеточного звена иммунитета [8].

Влияние TLR-3 на течение ротавирусной инфекции показано до настоящего времени лишь в единичных клинических и экспериментальных зарубежных работах. Так, например, в совместном исследовании специалистов из Аргентины и Японии установлено, что активация TLR-3 в клетках ЖКТ у новорожденных детей при естественном течении ротавирусной инфекции и инфицированных ротавирусом мышей вела к повышению уровня провоспалительных цитокинов и увеличению локального повреждения тканей [9]. При биопсии энтероцитов двенадцатиперстной кишки в острый период ротавирусной инфекции у детей старше 5 лет обнаружено значительное увеличение экспрессии TLR-3, коррелировавшее с высокой устойчивостью к ротавирусу и имевшее, следовательно, протективную роль [10].

Экспериментальные мыши с отсутствием TLR-3 имели более высокую нагрузку ротавирусом относительно животных, находившихся в естественных условиях [11]. Поражение толстой кишки было менее выражено на фоне введения мышам агонистов TLR-3 или инактивированного ротавируса. У животных с дефицитом этих рецепторов альтерация колоноцитов декстрансульфатом натрия оказалась, напротив, более выражена. Плазмациитоидные дендритные клетки в пораженном ЖКТ мышей с участием TLR-3 синтезировали β -интерферон, что защищало слизистую оболочку от дальнейшего повреждения [12]. В бычьих энтероцитах инфицированных ротавирусом также наблюдается индукция синтеза β -интерферона и провоспалительных цитокинов в результате экспрессии TLR-3 [13].

Приведенные выше факты послужили теоретическим обоснованием **цели** настоящего исследования, заключающейся в установлении роли TLR-3 как предиктора неблагоприятного течения постротавирусного периода.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ и ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Баш-

ляевой» ДЗМ в 2020–2021 гг. находилось 20 детей от 1 месяца до 3 лет с ротавирусной инфекцией, из которых выделили детей с исходно высоким и низким количеством клеток, экспрессирующих TLR-3. Среднее количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, принимавшееся за условную норму ($0,6 \pm 0,1$ в абсолютном выражении), определялось у 20 пациентов без инфекционной патологии и отягощенного преморбидного фона, госпитализированных в соматические отделения указанных стационаров с неврологической и кардиологической патологией. Эта группа была сопоставимой по полу и возрасту с наблюдаемой группой детей. Диагноз ротавирусной инфекции устанавливался путем обнаружения в фекалиях РНК ротавируса методом ПЦР и антигена данного микроорганизма методом иммунохроматографии в лабораториях указанных стационаров.

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определялись в венозной крови методом проточной цитометрии на приборе «Navios™ BC» с использованием реагентов фирмы «Beckman Coulter» сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики Академического образовательного центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (проф. С.А. Луговская, доц. Е.В. Наумова, доц. М.Е. Почтарь) у пациентов с ротавирусной инфекцией дважды (при поступлении и в динамике при выписке из стационара), а у детей без инфекционной патологии однократно. Кроме того, в острый период заболевания всем детям с ротавирусной инфекцией проводилось общеклиническое динамическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ионограмма, определение кислотно-щелочного состояния (КЩС), копрограмма, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям пациенты консультировались аллергологом, оториноларингологом.

У всех обследуемых детей исключались сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, наследственные генетические заболевания, иммунодефицитные состояния, а также прием антибактериальных и/или иммуномодулирующих препаратов, пробиотиков за 1 месяц до настоящего исследования. Пациенты с ротавирусной инфекцией получали лечение согласно официально утвержденным стандартам и клиническим рекомендациям. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

После выписки из стационара за пациентами, перенесшими ротавирусную инфекцию, устанавливалось катamnестическое наблюдение в течение 6–12 месяцев, на протяжении которого у них оценивались консистенция стула и наличие в нем патологических примесей, регистрировались эпизоды острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе повторных, аллергических заболеваний и патологии со стороны ЖКТ.

Количественные признаки выражали в виде среднего значения показателей (M) и стандартной ошибки (m). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0 для

связанных и независимых выборок с использованием χ^2 критерия Пирсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$ и менее.

Результаты и их обсуждение

Из 20 детей с ротавирусной инфекцией у 17 оказалось исходно малое количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3 (1-я группа), и у 3 — исходно большое их количество (2-я группа), что и послужило критерием их разделения. При анализе длительности клинических симптомов заболевания оказалось, что лихорадка у пациентов в 1-й группе продолжалась почти на 1 сутки дольше ($3,3 \pm 0,7$ относительно $2,4 \pm 0,4$ суток, $p = 0,29$, различия статистически недостоверны), при этом ее уровень вне зависимости от исходного количества экспрессирующих TLR-3 клеток был практически одинаков — около 38°C . Рвота, наоборот, несколько дольше наблюдалась во 2-й группе ($2,4 \pm 0,5$ против $1,7 \pm 0,3$ суток, $p = 0,61$) и была более частой — $5,9 \pm 1,1$ относительно $4,3 \pm 1,9$ раз/сутки, но, как и в предыдущем случае, статистической разницы при этом не отмечалось ($p = 0,56$). Метеоризм немного дольше беспокоил пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й — $3,3 \pm 0,3$ относительно $2,5 \pm 0,4$ суток ($p = 0,41$, различия статистически недостоверны). Симптомы, свидетельствующие о степени эксикоза (сухость кожи, губ и языка, снижение тургора мягких тканей, жажда, олигурия), длительность абдоминального синдрома и диареи, максимальная частота стула в течение суток в обеих группах оказались практически идентичны (табл. 1).

В клиническом анализе крови при поступлении в стационар у детей в 1-й группе относительное количество лимфоцитов было ниже, чем во 2-й группе ($25,9 \pm 4,2\%$ против $34,3 \pm 16,4\%$), что согласуется с критерием

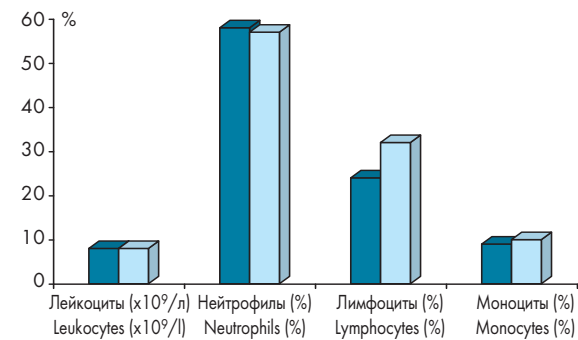


Рисунок 1. Гемограмма пациентов с ротавирусной инфекцией, имеющих исходно различное количество клеток, экспрессирующих TLR-3 (достоверных различий нет)
Figure 1. Hemogram of patients with rotavirus infection with initially different numbers of cells expressing TLR-3

разделения пациентов на группы, поскольку основными иммунокомпетентными клетками, экспрессирующими TLR-3, являются именно лимфоциты, а именно CD4+ клетки (рис. 1).

При анализе лечения, проводимого детям в острый период ротавирусной инфекции, получены следующие данные. Только дети в 1-й группе получали антибиотики из группы цефалоспоринов III поколения в среднем в течение $2,9 \pm 0,6$ суток (рис. 2). Показанием к их назначению при ротавирусной инфекции служило присоединение у некоторых пациентов бактериальной флоры. Это выражалось в появлении в стуле примеси зелени и слизи на 2–3-й день с момента госпитализации у части детей с исходно малым количеством иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3. На наш взгляд, такая ситуация вполне логична, поскольку дефицит клеток с TLR-3 свидетельствует о развитии иммуносупрессии, которая способствует активации в ЖКТ раз-

Таблица 1. Длительность основных клинических симптомов ротавирусной инфекции у детей с различным количеством клеток, экспрессирующих TLR-3
Table 1. Duration of the main clinical symptoms of rotavirus infection in children with different numbers of TLR-3 expressing cells

Клинический симптом (сутки) Clinical symptom (days)	Группа пациентов / Patient group	
	1-я / 1-st (n = 17)	2-я / 2-nd (n = 3)
Лихорадка / Fever	3,3 ± 0,7	2,4 ± 0,4
Интоксикация / Intoxication	3,0 ± 0,0	3,1 ± 0,2
Сухость губ, языка / Dry lips, tongue	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,2
Сухость кожи / Dry skin	2,0 ± 0,6	2,3 ± 0,2
Снижение тургора тканей / Reduction of tissue turgor	2,3 ± 0,3	1,9 ± 0,2
Жажда / Thirst	2,3 ± 0,3	2,3 ± 0,2
Рвота / Vomiting	1,7 ± 0,3	2,4 ± 0,5
Боли в животе / Abdominal pain	1,0 ± 1,0	0,6 ± 0,4
Метеоризм / Flatulence	3,3 ± 0,3	2,5 ± 0,4
Диарея / Diarrhea	5,7 ± 0,7	5,5 ± 0,2
Олигурия / Oliguria	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,2

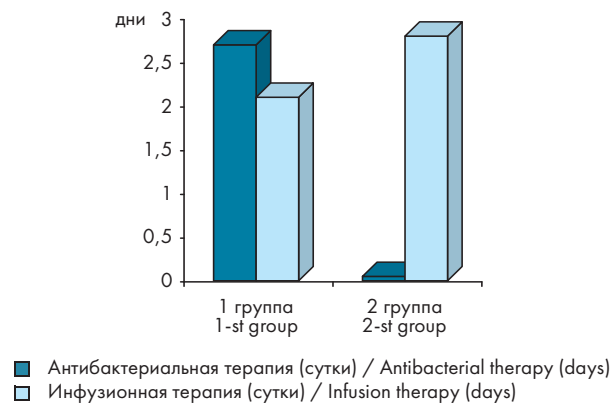


Рисунок 2. Длительность антибактериальной и инфузионной терапии у пациентов с ротавирусной инфекцией, имеющих исходно различное количество клеток, экспрессирующих TLR-3 (* — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона к 1-й группе)
Figure 2. Duration of antibacterial and infusion therapy in patients with rotavirus infection with initially different numbers of TLR-3 expressing cells

личной патогенной и условно-патогенной микрофлоры, что утяжеляет течение основного заболевания. Во 2-й группе показаний к назначению антибиотиков не было. Достоверных различий в продолжительности инфузионной регидрационной терапии между группами не отмечалось ($p = 0,42$). Это соотносится с одинаковой выраженностью обезвоживания у пациентов в обеих группах.

При катамнестическом наблюдении за реконвалесцентами ротавирусной инфекции было установлено, что жидкий стул после выписки из стационара сохранялся чаще в 1-й группе, при этом патология со стороны ЖКТ в виде реактивной панкреатопатии чаще формировалась во 2-й группе, но достоверных различий по этим

показателям не было ($p = 0,66$ и $0,76$, соответственно). Патологические примеси в кале в виде слизи и непереваренных комочков отмечались примерно с одинаковой частотой в обеих группах. Эпизоды ОРВИ в катамнезе встречались до $2/3$ реконвалесцентов ротавирусной инфекции, независимо от количества у них иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, а повторные случаи ОРВИ наблюдались в 2 раза чаще во 2-й группе, но эти различия были недостоверны ($p = 0,56$). Достоверным оказалось формирование в катамнезе аллергопатологии в виде атопического дерматита и пищевой аллергии лишь у $17,6 \pm 9,5\%$ пациентов 1-й группы (табл. 2).

Данные литературы свидетельствуют о том, что перенесенная в раннем детском возрасте ротавирусная инфекция способствует нарастанию IgE-опосредованной сенсибилизации организма и развитию атопии [14], что согласуется с полученными в нашем исследовании результатами. Негладкое течение катамнестического периода у пациентов с низким количеством клеток, экспрессирующих TLR-3, возможно, обусловлено значительной вирусной нагрузкой по сравнению с пациентами, у которых количество этих клеток исходно высокое [15]. Нельзя исключить и роль возрастного фактора. Как показано J. Pott и соавторами, у детей раннего возраста наблюдается более низкий уровень экспрессии TLR-3 по сравнению со взрослыми [16]. «Порочный круг» замыкается в результате того, что низкая экспрессия TLR-3 способствует большей восприимчивости к ротавирусной инфекции [17].

Заключение

Несмотря на отсутствие достоверных различий в клиническом течении ротавирусной инфекции у детей раннего возраста с исходно различным количеством

Таблица 2. Результаты катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими ротавирусную инфекцию, с различным количеством клеток, экспрессирующих TLR-3
Table 2. The results of catamnestic observation of children who have undergone rotavirus infection with a different number of cells expressing TLR-3

Показатели (%) Indicators (%)	Группа пациентов / Patient group	
	1-я / 1-st (n = 17)	2-я / 2-nd (n = 3)
Жидкий стул после выписки Loose stools after discharge	52,9 ± 12,5	33,3 ± 27,2
Патологические примеси в стуле Pathological impurities in the stool	29,4 ± 11,4	33,3 ± 27,2
Эпизоды ОРВИ Episodes of ARI	58,8 ± 10,0	66,7 ± 33,3
Повторные эпизоды ОРВИ Repeated episodes of ARI	17,6 ± 9,5	33,3 ± 27,2
Эпизоды аллергических заболеваний Episodes of allergic diseases	17,6 ± 9,5	0,0 ± 0,0*
Патология ЖКТ Pathology of GIT	11,8 ± 8,1	33,3 ± 27,2

* — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона к 1-й группе

вом иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, включение в комплекс терапевтических мероприятий антибактериальных препаратов, вероятно, из-за присоединения бактериальной флоры на фоне развившейся иммуносупрессии, потребовалось лишь в группе пациентов с исходно низким количеством клеток, которые экспрессируют TLR-3. В анамнезе только у этих детей формировались аллергические заболевания, что может иметь причинно-следственную связь с перенесенной ротавирусной инфекцией.

Следовательно, исходно низкое количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, может приводить к неблагоприятному течению постротавирусного периода и является предиктором, позволяющим определять такой прогноз. Таким образом, при анализе полученных данных становится очевидной необходимость поиска методов коррекции выявленных нарушений, одним из которых могло бы быть использование интерферонотерапии, способствующей активации иммунокомпетентных клеток, в том числе и экспрессирующих TLR-3.

Литература/References:

- Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A. et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatrics*. 2016; 170(3):267–287. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276.
- Crawford S.E., Ramani S., Tate J.E. et al. Rotavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3(17083):1–16. DOI: 10.1038/nrdp.2017.83
- Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В. Механизмы формирования постинфекционной гастроэнтерологической патологии у детей — реконвалесцентов ротавирусной инфекции. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(5):56–61. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-56-61. [Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Lobzin Yu.V. Post-infectious gastroenterological pathology's mechanisms in children with rotavirus infection. *Zhurnal Infektologii=Journal Infectology*. 2020; 12(5):56–61. (In Russ.)]
- Духовлинов И.В., Богомолова Е.Г., Федорова Е.А., Симбирцев А.С. Исследование протективной активности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8. *Медицинская иммунология*. 2016; 18(5):417–424. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-5-417-424. [Dukhovlinov I.V., Bogomolova E.G., Fedorova E.A., Simbirtsev A.S. Study of protective activity of candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8. *Meditsinskaya Immunologiya=Medical Immunology*. 2016; 18(5):417–424. (In Russ.)]
- Dong H., Qu S., Chen X., Zhu H., Tai X., Pan J. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. *Exp. Ther. Med*. 2015; 10(2):679–682. DOI: 10.3892/etm.2015.2511.
- Parra M., Herrera D., Jacome M.F., Mesa M.C., Rodriguez L.S., Guzman C. Circulating rotavirus-specific T-cells have a poor functional profile. *Virology*. 2014; 468–470:340–350. DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.020.
- Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(4):10–22. [Lutskiy A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M. Interferon-γ: biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Zhurnal Infektologii=J. Infectology*. 2015; 7(4):10–22. (In Russ.)]
- Xu J., Yang Y., Sun J., Ding Y., Su L., Shao C., Jiang B. Expression of Toll-like receptors and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhoea. *Clin. Exp. Immunol*. 2006; 144(3):376–81. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03079.x.
- Villena J., Vizoso-Pinto M.G., Kitazawa H. Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection. *Front. Immunol*. 2016; 7:563. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00563.
- Абатуров О.Е., Степанова Ю.Ю. Ротавирус-индуцированная активация механизмов защиты адаптивной иммунной системы организма ребенка. *Гастроэнтерология*. 2015; 1(55):56–61. [Abaturov O.Ye., Stepanova Yu.Yu. Rotavirus-induced activation of defense mechanisms of the adaptive immune system of the child's body. *Gastroenterologiya=Gastroenterology*. 2015; 1(55):56–61. (In Russ.)]
- Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhvalova M.S., Garzino-Demo A., Vogel S.N., Blanco J.C.G. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. *Future Virology*. 2014; 9(9):811–829. DOI: 10.2217/fvl.14.70.
- Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E., Cheon J.H., Lee Y.-S., Kim Y., Lee S.-H., Seo S.-U., Shin S.-H., Choi S.S., Kim B., Chang S.-Y., Ko H.-J., Bae J.-W., Kweon M.-N. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7 — mediated interferon-β production. *Immunity*. 2016; 44:889–900. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.009.
- Kobayashi H., Kanmani P., Ishizuka T., Miyazaki A., Soma J., Albarracin L., Suda Y., Nochi T., Aso H., Iwabuchi N., Xiao J.-Z., Saito T., Villena J., Kitazawa H. Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. *Beneficial Microbes*. 2017; 8(2):309–321. DOI: 10.3920/BM2016.0155.
- Reimerink J., Stelma F., Rockx B., Brouwer D., Stobberingh E., van Ree R., Dompeling E., Mommers M., Thijs C., Koopmans M. Early-life rotavirus and norovirus infections in relation to development of atopic manifestation in infants. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39(2):254–60. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03128.x
- Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhvalova M.S., Garzino-Demo A., Vogel S.N., Blanco J.C. Novel Drugs Targeting Toll-like Receptors for Antiviral Therapy. *Future Virology*. 2014; 9(9):811–829. DOI: 10.2217/fvl.14.70.
- Pott J., Stockinger S., Torow N., Smoczek A., Lindner C., McInerney G., Bäckhed F., Baumann U., Pabst O., Bleich A., Hornef M.W. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLoS Pathog*. 2012; 8(5): e1002670. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002670.
- Günaydin G., Nordgren J., Svensson L., Hammarström L. Mutations in toll-like receptor 3 are associated with elevated levels of rotavirus-specific IgG antibodies in IgA-deficient but not IgA-sufficient individuals. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014; 21(3):298–301. DOI: 10.1128/CVI.00666-13.

Статья поступила 26.04.22

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 врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. М. СИМОВАНЬЯН

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

Цель — охарактеризовать клинику и состояние иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом наличия врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Методы исследования. Проведено клиническое и лабораторное обследование 91 детей с ВИЧ-инфекцией с врожденной ЦМВИ (20; I группа) и без нее (71; II группа). Результаты. К анамнестическим группам риска врожденной ЦМВИ со стороны матери относились возраст старше 30 лет (55%), употребление наркотиков (75%), хронический метроэндометрит (85%), кольпит (55%), особенности ВИЧ-статуса (стадия вторичных заболеваний 4 — у 20%, количество CD4-лимфоцитов 0,5 x 10⁹/л и менее — у 85%, вирусная нагрузка крови ВИЧ 50 коп./мл и более — у 80%), патология беременности (угроза прерывания — у 50%, задержка развития плода — у 65%), отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ (55%). К клиническим критериям диагностики врожденной ЦМВИ у новорожденных относились недоношенность (40%), врожденные пороки развития (45%), задержка внутриутробного развития (65%), синдром желтухи (50%), перинатальное поражение ЦНС (80%). У детей с врожденной ЦМВИ в возрасте трех месяцев развилась полиорганный патология — лимфаденопатия (80%), гепатомегалия (65%), спленомегалия (40%), дефицит массы тела (75%), пневмония (60%), гепатит (30%), панкреатит (15%), энтероколит (20%), нефрит (25%), кардит (20%), энцефалит (15%), хориоретинит (20%), анемия (60%), тромбоцитопения (15%). Выявлено тяжелое иммунодефицитное состояние с преимущественным нарушением Т-клеточного звена. Обнаружен высокий титр ЦМВ в биологических материалах, IgG-антител в крови.

Заключение. Применение клинических и лабораторных критериев позволяет своевременно диагностировать врожденную ЦМВИ у детей с ВИЧ-инфекцией и назначить комплексную терапию.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, врожденная ЦМВИ

Clinical and immunological characteristics of congenital cytomegalovirus infection in children with HIV infection

V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan

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

Objective – to characterize the clinic and the immune status state in children with HIV infection, taking into account the presence of congenital CMVI.

Methods. A clinical and laboratory examination of 91 children with HIV infection with congenital CMVI (20; group I) and without it (71; group II) was carried out. Results. The anamnestic risk groups for congenital CMVI on the part of the mother included age over 30 years (55%), drug use (75%), chronic metroendometritis (85%), colpitis (55%), features of HIV status (secondary disease stage 4 — in 20%, CD4-lymphocyte count 0.5 x 10⁹/l or less in 85%, HIV blood viral load 50 cop./ml or more in 80%), pregnancy pathology (threat of miscarriage — in 50%, developmental delay fetus — in 65%), lack of chemoprophylaxis for vertical transmission of HIV (55%). The clinical criteria for diagnosing of congenital CMVI in newborns included prematurity (40%), congenital malformations (45%), intra-uterine growth retardation (65%), jaundice syndrome (50%), and perinatal CNS damage (80%). Children with congenital CMVI at the age of three months developed multiple organ pathology — lymphadenopathy (80%), hepatomegaly (65%), splenomegaly (40%), underweight (75%), pneumonia (60%), hepatitis (30%), pancreatitis (15%), enterocolitis (20%), nephritis (25%), carditis (20%), encephalitis (15%), chorioretinitis (20%), anemia (60%), thrombocytopenia (15%). A severe immunodeficiency state with a predominant violation of the T-cell link was revealed. A high titer of CMV was found in biological materials, IgG antibodies in the blood.

Conclusion. The use of clinical and laboratory criteria makes it possible to timely diagnose congenital CMVI in children with HIV infection and prescribe complex therapy.

Keywords: HIV infection, children, congenital CMVI

Для цитирования: Денисенко В.Б., Э.М. Симованьян. Клинико-иммунологическая характеристика врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией. Детские инфекции. 2022; 21(3): 10-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-10-17

For citation: Denisenko V.B., E.M. Simovanyan. Clinical and immunological characteristics of congenital cytomegalovirus infection in children with HIV infection. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 10-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-10-17

Информация об авторах:

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

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

В настоящее время продолжается распространение ВИЧ-инфекции (ВИЧ-И) среди детского населения нашей страны, связанное, прежде всего, с вертикальной трансмиссией вируса [1]. ВИЧ-И у детей характеризуется быстрым прогрессированием иммуносупрессии, присоединением тяжелых вторичных заболеваний, развитием клиники СПИДа и летального исхода [2]. Одним из факторов, определяющих неблагоприятное течение ВИЧ-И у пациентов

детского возраста, является высокая частота врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [3].

ЦМВИ характеризуется широким эпидемическим распространением и является наиболее частой врожденной инфекцией [4]. Цитомегаловирус (ЦМВ) обладает полигистотропизмом — поражает клетки эпителия, эндотелия сосудов, костного мозга, ЦНС, печени, сердца, почек, лейкоцитов, фибробластов и др. [3—5]. Для ЦМВ характерна пожизненная персис-

тенция в организме человека и реактивация в условиях иммуносупрессии [6]. С другой стороны, сам ЦМВ вызывает глубокие нарушения в иммунной системе, особенно в Т-клеточном звене [7].

Врожденная ЦМВИ у детей с ВИЧ-И характеризуется рядом особенностей по сравнению с общей популяцией детского населения. Известно, что у женщин с ВИЧ-И повышен риск вертикальной передачи цитомегаловируса (ЦМВ) [3]. Установлено, что ЦМВ, в свою очередь, облегчает передачу ВИЧ от матери к ребенку [5]. По данным зарубежных исследователей, врожденная ЦМВИ у детей с ВИЧ-И чаще протекает в клинически манифестной форме по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами [8]. К клиническим проявлениям врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-И относятся лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, желтуха, геморрагическая сыпь, пневмонит, когнитивные нарушения, потеря слуха и др. [9–12]. При наличии врожденной ЦМВИ отмечается более быстрое прогрессирование ВИЧ-И и развитие летального исхода [13].

В настоящее время имеют место случаи поздней диагностики врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-И, что приводит к задержке начала ее лечения и неблагоприятным последствиям для ребенка [3]. В связи с этим нуждаются в изучении особенности клиники и лежащие в ее основе изменения иммунного статуса у российской когорты детей с ВИЧ-И с врожденной ЦМВИ. Это позволит определить анамнестические и клинические критерии диагностики заболевания, служащие показанием для углубленного лабораторного обследования и, при подтверждении диагноза, к назначению комплексной терапии.

Цель — охарактеризовать клинику и состояние иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом наличия врожденной ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Обследована 91 пара «ВИЧ-инфицированная беременная женщина с ЦМВИ — ребенок с ВИЧ-И». Диагноз ВИЧ-И детям был поставлен на основании двукратного положительного результата обследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление провирусной ДНК ВИЧ в возрасте 6-ти нед. и 4–6 мес.

Для диагностики врожденной ЦМВИ всех детей обследовали методами ПЦР и иммуноферментного анализа (ИФА) в первые две нед. жизни, методом ИФА — дополнительно в возрасте 6-ти нед. Методом ПЦР в крови, ротоглоточной слизи и моче определяли ДНК ЦМВ (тест-системы «АмплиСенс», Россия), методом ИФА — антитела классов IgM и IgG против ЦМВ (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Критериями диагностики врожденной ЦМВИ считали обнаружение

ДНК ЦМВ в биологических материалах, наличие в крови антител класса IgM при первичном обследовании, а также появление IgM, отсутствие снижения или нарастание титра IgG в возрасте 6-ти нед. В группу I вошли 20 детей с врожденной ЦМВИ (22%), в группу II — 71 ребенок без врожденной ЦМВИ (78%). Кроме того, методами ИФА (тест-системы «Вектор-Бест», Россия) и ПЦР (тест-системы «АмплиСенс», Россия) всех пациентов обследовали на другие врожденные инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, Эпштейна-Барр, герпеса 6-го типа, токсоплазмами, *Chl. trachomatis*, *M. hominis*. Лабораторные маркеры указанных врожденных инфекций у обследованных детей отсутствовали.

Клинико-лабораторное обследование матерей осуществляли при сроке беременности 36 нед. Изучали данные анамнеза, проводили клиническое обследование женщин. Исследовали количество CD4-лимфоцитов, показатель вирусной нагрузки крови (ВНК) ВИЧ, наличие антител классов IgM и IgG к ЦМВ в крови.

Клиническое обследование детей проводили в первые две недели жизни и в возрасте трех месяцев. Исследование иммунного статуса осуществляли в возрасте трех месяцев. В крови определяли количество Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), В-лимфоцитов (CD20), естественных киллерных клеток (CD16) с использованием моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Регистрацию результатов проводили на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (Франция). Содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови определяли по G. Mancini et al. (1964), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом precipitation полиэтиленгликолем. Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и его резервные возможности оценивали с помощью спонтанного и стимулированного теста восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ). С целью выработки нормативных иммунологических показателей обследовали 15 детей аналогичного возраста, относящихся к I группе здоровья.

В возрасте трех мес. у детей методом Real-time ПЦР исследовали ВНК ВИЧ (тест-системы «АмплиСенс», Россия). Кроме того, с помощью метода ПЦР определяли титр ЦМВ в крови, моче и ротоглоточной слизи. Методом ИФА определяли коэффициент позитивности (КП) антител классов IgM и IgG к ЦМВ.

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 медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ). Для оценки достоверности различий относительных показателей использовали точный тест Фишера, абсолютных показателей — критерий Манна-Уитни. Применяли двусторонние варианты статистических тестов. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изучение состояния здоровья беременных женщин с ВИЧ-И выявило высокую частоту групп риска, к которым относились возраст старше 30 лет (34,1%), наркомания (52,7%), курение (58,2%), алкоголизм (7,7%), хронический вирусный гепатит В и С (68,1%), туберкулез легких (8,8%), частые острые респираторные инфекции (13,2%), хроническая со-

Таблица 1. Состояние здоровья и ВИЧ-статус беременных женщин с учетом вертикальной трансмиссии ЦМВ
Table 1. Health status and HIV status of pregnant women, taking into account the vertical transmission of CMV

Показатели Indicators	Группа I, n = 20 Group I, n = 20		Группа II, n = 71 Group II, n = 71		P
	n	%	n	%	
Состояние здоровья/Health status					
Возраст старше 30 лет/Age over 30	11	55	20	28,2	0,0295
Наркомания/Addiction	15	75	33	46,5	0,0408
Курение/Smoking	11	55	42	59,2	0,2783
Алкоголизм/Alcoholism	3	15	4	5,6	0,1761
Хронический гепатит B, C/Chronic hepatitis B, C	12	60	50	70,4	0,4210
Туберкулез легких/Pulmonary tuberculosis	2	10	6	8,5	1,0000
Частые острые респираторные инфекции/Frequent acute respiratory infections	2	10	10	14,1	1,0000
Хроническая соматическая патология/Chronic somatic pathology	11	55	46	64,8	0,4435
Хронический аднексит/Chronic adnexitis	3	15	11	15,5	1,0000
Хронический метроэндометрит/Chronic metroendometritis	17	85	42	59,2	0,0365
Хронический кольпит/Chronic colpitis	11	55	20	28,2	0,0337
Инфекции, передающиеся половым путем/Sexually transmitted infections	12	60	55	77,5	0,1519
ВИЧ-статус/HIV status					
Стадия ВИЧ-инфекции/Stage of HIV infection					
Субклиническая стадия 3/Subclinical stage 3	16	80	68	95,8	0,0393
Стадия вторичных заболеваний 4/Secondary disease stage 4	4	20	3	4,2	0,0393
Клинические симптомы/Clinical symptoms					
Генерализованная лимфаденопатия/Generalized lymphadenopathy	20	100	71	100	1,000
Гепатомегалия/Hepatomegaly	16	80	38	53,5	0,0496
Спленомегалия/Splenomegaly	3	15	3	4,2	0,1175
Оппортунистические инфекции/Opportunistic infections	4	20	3	4,2	0,0393
Количество CD4-лимфоцитов/Number of CD4 lymphocytes					
Более 0,5 x 10 ⁹ /л/More than 0,5 x 10 ⁹ /l	3	15	20	28,2	0,0365
0,5 x 10 ⁹ /л и менее/0,5 x 10 ⁹ /l or less	17	85	42	59,2	0,0365
Вирусная нагрузка крови ВИЧ/HIV blood viral load					
50 коп./мл и более/50 cop./ml and more	16	80	26	36,6	0,014
Менее 50 коп./мл/Less than 50 cop./ml	4	20	45	63,4	0,014

матическая патология (62,6%), хронический аднексит (15,4%), метроэндометрит (64,8%), кольпит (34,1%) (табл. 1). В группе женщин с реализовавшейся вертикальной трансмиссией ЦМВ чаще регистрировали возраст старше 30 лет, наркоманию и хроническую гинекологическую патологию (метроэндометрит, кольпит).

При характеристике ВИЧ-статуса у большинства женщин диагностирована субклиническая стадия 3 по Российской классификации ВИЧ-И (92,3%) [14]. При клиническом обследовании у всех пациенток выявлена генерализованная лимфаденопатия, у 59,3% — гепатомегалия, у 6,6% — спленомегалия, у 7,7% — оппортунистические инфекции. У 64,8% женщин количество CD4-лимфоцитов в крови составляло $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее. У 54,8% пациенток на фоне антиретровирусной терапии имело место подавление репликации ВИЧ, о чем свидетельствовало снижение показателя ВНК ВИЧ менее 50 коп./мл. У всех женщин в

крови обнаружены антитела к ЦМВ (КП Ме 6, ИКИ 5—7), тогда как антитела класса IgM отсутствовали. У женщин с реализовавшейся вертикальной трансмиссией ЦМВ чаще диагностировали стадию вторичных заболеваний 4, выявляли гепатомегалию и оппортунистические инфекции, снижение количества CD4-лимфоцитов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее, а также ВНК ВИЧ более 50 коп./мл.

У обследованных женщин имела место высокая частота патологии периода беременности — гестоза (38,5%), угрозы прерывания беременности (29,7%), анемии (75,8%), гестационного пиелонефрита (31,9%), хориоамнионита (5,5%), хронической внутриутробной гипоксии плода (47,3%), задержки развития плода (42,9%), периода родов — преждевременных родов (16,5%), длительного безводного периода (37,4%), стремительных родов (9,9%) (табл. 2). В группе женщин с вертикальной трансмиссией ЦМВ с более высокой частотой регистрировали угрозу прерывания бе-

Таблица 2. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин, частота проведения химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ с учетом вертикальной трансмиссии ЦМВ
Table 2. Features of the course of pregnancy and childbirth in HIV-infected women, the frequency of chemoprophylaxis for vertical transmission of HIV, taking into account the vertical transmission of CMV

Показатели Indicators	Группа I, n = 20 Group I, n = 20		Группа II, n = 71 Group II, n = 71		p
	n	%	n	%	
Патология периода беременности/ Pathology of the pregnancy period					
Гестоз/Preeclampsia	7	35	28	39,4	0,7988
Угроза прерывания беременности/Threat of abortion	10	50	17	23,9	0,0497
Анемия/Anemia	12	60	57	80,3	0,0784
Гестационный пиелонефрит/Gestational pyelonephritis	5	25	24	33,8	0,5901
Хориоамнионит/Chorioamnionitis	3	15	2	2,8	1,0000
Хроническая внутриутробная гипоксия плода/Chronic intrauterine fetal hypoxia	9	45	34	47,9	1,0000
Задержка развития плода/Fetal growth retardation	13	65	26	36,6	0,0391
Патология периода родов/Pathology of the period of childbirth					
Преждевременные роды/Preterm birth	8	40	7	9,9	0,0220
Длительный безводный период/Long dry period	11	55	23	32,4	0,0737
Стремительные роды/Rapid delivery	2	10	7	9,9	1,0000
Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ/ Chemoprophylaxis of vertical HIV transmission					
Всего/Total	9	45	54	76,1	0,0127
В антенатальном периоде/In the antenatal period	8	40	51	71,8	0,0154
В интранатальном периоде/In the intranatal period	9	45	54	76,1	0,0127
В постнатальном периоде/In the postnatal period	9	45	54	76,1	0,0127

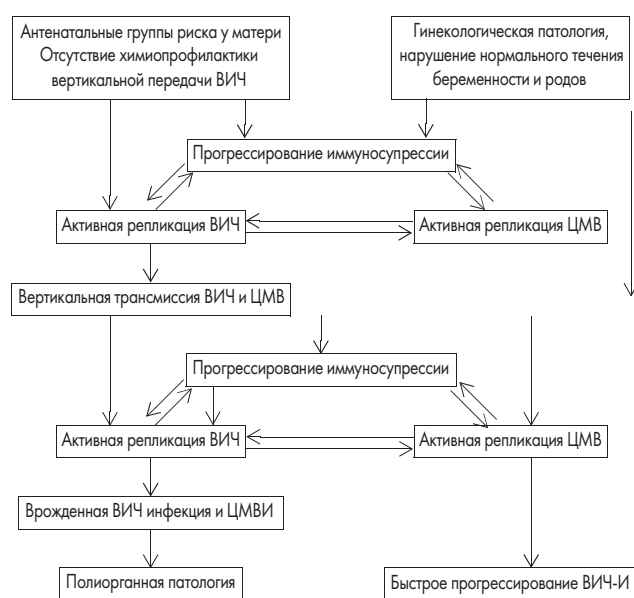


Рисунок 1. Иммунопатогенетические аспекты врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-инфекцией
Figure 1. Immunopathogenetic aspects of congenital CMVI in children with HIV infection

ременности, задержку развития плода и преждевременные роды.

Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ проведена в 69,2% пар, в том числе в антенатальном периоде — у 64,8%, в интранатальном и постнатальном периодах — у 69,2%. В группе I частота проведения химиопрофилактики в антенатальном, интранатальном и постнатальном периодах была ниже, чем в группе II.

При клиническом обследовании в периоде новорожденности у 16,5% детей диагностирована недоношенность, у 23,1% — врожденные пороки развития, у 45,9% — задержка внутриутробного развития, у 26,4% — синдром желтухи, у 56% — перинатальное поражение ЦНС (табл. 3). Следует отметить, что у детей с врожденной ЦМВИ частота указанной патологии была более высокой, чем у пациентов группы II.

В возрасте трех мес. у 80% детей группы I имела место манифестная форма врожденной ЦМВИ, у 20% — субклиническая форма. В этой группе с более высокой частотой, по сравнению с не инфицированными ЦМВ детьми, выявляли генерализованную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, отставание в физическом развитии, пневмонию, поражение органов пищеварения (гепатит, панкреатит, энтероколит), сердца (кардит), почек (нефрит), ЦНС (энцефалит), органа зрения (хориоретинит), системы кроветворения (анемию, тромбоцитопению).

У детей с врожденной ЦМВИ отмечалось более быстрое прогрессирование ВИЧ-И. Так, в возрасте

трех мес. стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД) диагностирована у 50% этих больных, тогда как среди неинфицированных ЦМВ пациентов — только у 7% ($P < 0,001$).

При исследовании иммунного статуса у детей обеих групп в возрасте трех мес. выявлены характерные для ВИЧ-И изменения (табл. 4). На фоне снижения количества Т-лимфоцитов (CD3) отмечалось уменьшение числа Т-хелперов (CD4), повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), снижение коэффициента CD4/CD8. Со стороны В-клеточного звена обнаружено уменьшение количества CD20-лимфоцитов, повышение содержания IgG и ЦИК. Наблюдалось снижение количества естественных киллерных клеток (CD16), депрессия кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его адаптационных возможностей (коэффициент стимуляции НСТ — К ст. НСТ).

У детей с врожденной ЦМВИ изменения иммунного статуса были выражены в большей степени. У этих пациентов имело место более значительное снижение Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), инверсия коэффициента CD4/CD8, увеличение IgG и ЦИК. Об угнетении В-клеточного звена иммунной системы свидетельствовало уменьшение содержания IgA. Более выраженные нарушения обнаружены со стороны факторов врожденного иммунитета в виде снижения количества естественных киллерных клеток (CD16), угнетения кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ сп.) и его резервных возможностей (К ст. НСТ).

При обследовании методом Real-time ПЦР у всех детей группы I в возрасте трех мес. обнаружен высокий титр ДНК ЦМВ, в том числе в крови — Ме 1996 (ИКИ 301—6987) коп./мл, в ротоглоточной слизи — Ме 5709 (ИКИ 1453—21 063 коп./мл), в моче — Ме 1843 (ИКИ 373—81 751) коп./мл. При исследовании сыворотки крови методом ИФА антитела класса IgM против ЦМВ не выявлены. У всех пациентов обнаружены антитела класса IgG против ЦМВ с КП Ме 7 (ИКИ 6—8).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимости иммунных механизмов в реализации вертикальной трансмиссии ВИЧ и ЦМВ, о чем свидетельствовало снижение у беременных женщин группы I количества Т-хелперов (CD4) до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее (рис. 1). Причиной прогрессирования иммуносупрессии служили активная репликация ВИЧ (ВНК более 50 коп./мл) в результате отсутствия химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ во время беременности (55%), а

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели детей с ВИЧ-инфекцией с учетом вертикальной трансмиссии ЦМВ
Table 3. Clinical and laboratory parameters of children with HIV infection, taking into account the vertical transmission of CMV

Показатели Indicators	Группа I, n = 20 Group I, n = 20		Группа II, n = 71 Group II, n = 71		p
	n	%	n	%	
Период новорожденности/Neonatal period					
Недоношенность/Prematurity	8	40	7	9,9	0,0220
Врожденные пороки развития/Congenital malformations	9	45	12	16,9	0,0147
Задержка внутриутробного развития/Intrauterine growth retardation	13	65	26	36,6	0,0391
Синдром желтухи/Jaundice syndrome	10	50	14	19,7	0,0102
Перинатальное поражение ЦНС/Perinatal CNS damage	16	80	35	49,3	0,0207
Возраст три месяца/Age three months					
Генерализованная лимфаденопатия/Generalized lymphadenopathy	16	80	18	25,3	< 0,0001
Гепатомегалия/Hepatomegaly	13	65	12	16,9	< 0,0001
Спленомегалия/Splenomegaly	8	40	5	7	< 0,0001
Дефицит массы тела 10% и более/Underweight of 10% or more	15	75	22	31	< 0,0001
Пневмония/Pneumonia	12	60	4	5,6	< 0,0001
Гепатит/Hepatitis	6	30	1	1,4	< 0,0001
Панкреатит/Pancreatitis	3	15	0	0	0,0093
Энтероколит/Enterocolitis	4	20	0	0	0,0001
Нефрит /Nephritis	5	25	0	0	< 0,0001
Кардит/Carditis	4	20	0	0	0,001
Энцефалит/Encephalitis	3	15	0	0	0,0093
Хориоретинит/Chorioretinitis	4	20	0	0	0,0001
Анемия/Anemia	12	60	46	64,8	0,7936
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia	3	15	0	0	0,0093
Вирусная нагрузка крови ВИЧ/HIV blood viral load					
100 000 коп./мл и более/100 000 cop./ml and more	14	70	4	5,9	< 0,0001
Менее 100 000 коп./мл/Less than 100 000 cop./ml	6	30	43	94,1	< 0,0001

также высокая частота нарушений состояния здоровья пациенток.

Известно, в условиях индуцированной беременностью иммуносупрессии клеточного звена иммунной системы у 20—40% женщин без ВИЧ-И происходит реактивация латентной ЦМВИ [3]. С другой стороны, установлено, что ВИЧ и ЦМВ являются кофакторами взаимного усиления репликации друг друга [5]. В связи с этим можно полагать, что у женщин группы I происходила реактивация ЦМВИ, сопровождавшаяся высоким уровнем вирусемии, что приводило к вертикальной трансмиссии вируса. Передача вируса от матери к ребенку, безусловно, облегчалась за счет высокой частоты гинекологической патологии, нарушения нормального течения беременности и родов.

Одновременное заражение ребенка двумя иммунотропными вирусами приводило к быстрому прогрессированию нарушений в иммунной системе [7]. Уже в возрасте трех мес. у этих детей выявлен глубокий тотальный иммунодефицит, сопровождавшийся выраженной депрессией Т-клеточного звена (снижение CD3, CD4, CD4/CD8), В-клеточного звена (снижение CD20, IgA, повышение IgG, ЦИК), факторов врожденного иммунитета (снижение CD16, НСТ сп.,

Таблица 4. Показатели иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом вертикальной трансмиссии ЦМВ
Table 4. Indicators of the immune status of children with HIV infection, taking into account the vertical transmission of CMV

Показатели	Группа I, n = 20 Group I, n = 20			Группа II, n = 71 Group II, n = 71		Здоровые дети, n = 15, Me (ИКИ) Healthy children, n = 15, Me (IQI)
	Me (ИКИ) Me (IQI)	PO	P1	Me (ИКИ) Me (IQI)	PO	
CD3, %	60 (51,5–69)	0,0102	0,0051	69 (63–74)	0,0073	79,5 (75,5–84)
CD4, %	25 (22–28)	0,0031	0,0043	37,5 (33–40)	0,0041	49,5 (45,5–53,5)
CD8, %	50,5 (38–68)	0,0012	0,0044	27 (22–37)	0,0201	21,5 (17,5–26)
CD4/CD8	0,2 (0,1–0,3)	0,0014	0,0052	1,27 (0,9–1,9)	0,0033	1,86 (1,79–3,1)
CD20, %	12 (7–17)	0,0451	0,3073	15 (12–18)	0,0481	21,5 (17–25,5)
IgA, g/l	0,4 (0,1–1)	0,0406	0,0321	0,75 (0,3–1,6)	0,9906	0,74 (0,7–0,79)
IgM, g/l	1 (0,7–2)	0,0957	0,9536	1,05 (0,69–1,3)	0,0988	0,79 (0,75–0,82)
IgG, g/l	13,1 (10,1–14)	0,0051	0,0471	11,8 (8,9–14,5)	0,0481	9,05 (8,65–9,5)
ЦИК, ед./CIC, un.	99 (97,5–102)	0,0072	0,0301	94 (90–98)	0,0101	47,5 (43–51,5)
CD16, %	3,5 (2–5)	0,0490	0,0373	4,5 (4–5)	0,0482	6 (5,6–6,5)
НСТ сп., ед./NBT sp., un.	105 (98–134)	0,0041	0,0062	137 (98–241)	0,0061	161,5 (149–174)
К ст. НСТ, ед./ K st. NBT, un.	1 (0,9–1,3)	0,0073	0,0441	1,23 (0,9–1,5)	0,0103	1,58 (1,54–1,62)

PO — достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми детьми, P1 — достоверность различий показателей по сравнению с группой II

К ст. НСТ). Это приводило к усилению репликации ВИЧ, что подтверждалось высоким показателем ВНК (100 000 коп./мл и более у 70% пациентов). С другой стороны, отмечалось активное размножение ЦМВ, документированное высоким содержанием этого вируса в различных биологических средах. Взаимное усиление репликации обоих вирусов приводило к дальнейшему прогрессированию иммуносупрессии [4, 7]. В результате у большинства детей врожденная ЦМВИ протекала в манифестной форме (80%) с формированием полиорганной патологии — развитием лимфопролиферативного и метаболического синдромов, поражения ЦНС, легких, органов пищеварения, сердца, почек, органа зрения, костного мозга. ВИЧ-И у этих пациентов характеризовалась неблагоприятным течением с быстрым переходом в СПИД (стадию вторичных заболеваний 4В).

В связи с этим важное значение приобретает своевременная диагностика, лечение и профилактика врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-И. У женщин детородного возраста с ВИЧ-И на прегравидарном и гравидарном этапах необходимо проводить диагностику и, при необходимости, лечение активной формы ЦМВИ. Для ранней диагностики врожденной ЦМВИ у детей следует учитывать анамнестические группы ри-

ска со стороны матери, к которым относятся возраст старше 30 лет, употребление наркотиков, наличие хронической гинекологической патологии, особенности ВИЧ-статуса (стадия вторичных заболеваний 4, уровень CD4-лимфоцитов $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее, ВНК ВИЧ 50 коп./мл и более), патология беременности (угроза прерывания, задержка развития плода), отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ. К клиническим критериям ранней диагностики врожденной ЦМВИ в периоде новорожденности относятся недоношенность, врожденные пороки развития, задержка внутриутробного развития, синдром желтухи, перинатальное поражение ЦНС. В возрасте трех мес. о врожденной ЦМВИ свидетельствует полиорганная патология — лимфопролиферативный, метаболический синдромы, поражение органов пищеварения, сердца, почек, ЦНС, органа зрения, системы кроветворения.

Для лабораторной верификации диагноза необходимо использовать методы ИФА, ПЦР. При подтверждении диагноза врожденной ЦМВИ ребенок нуждается в проведении комплексной терапии с использованием этиотропных средств (ганцикловир, валганцикловир, неоцитотект), патогенетического и симптоматического лечения.

Выводы

1. Факторами, определяющими высокий риск вертикальной трансмиссии ЦМВ у ВИЧ-инфицированных женщин (22%), являются возраст старше 30 лет, употребление наркотиков, хроническая гинекологическая патология, особенности ВИЧ-статуса (поздняя стадия, высокая ВНК, иммуносупрессия), патология периода беременности и родов.

2. В периоде новорожденности клиническими критериями врожденной ЦМВИ у детей с ВИЧ-И, наряду с анамнестическими факторами риска, служат недоношенность, врожденные пороки развития, задержка внутриутробного развития, синдром желтухи, перинатальное поражение ЦНС.

3. В течение первых трех месяцев жизни у 80% детей с ВИЧ-И с врожденной ЦМВИ в результате активной репликации вирусов, индукции глубокого иммунодефицита по смешанному типу, происходит клиническая манифестация тяжелой полиорганной патологии, которая затрагивает практически все системы органов.

4. ВИЧ-инфицированные беременные женщины с ЦМВИ с факторами риска, их дети с клиникой врожденной ЦМВИ нуждаются в проведении углубленного лабораторного обследования с использованием методов ИФА, ПЦР и назначении комплексной терапии.

Литература/References:

1. Козырина Н.В., Ладная Н.Н., Шахгильдян В.И., Иванова Л.А., Нарсия Р.С., Дементьева Л.А. Профилактика вертикальной передачи ВИЧ и проблема перинатальной смертности детей, рожденных женщинами с ВИЧ. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 10(3):79–86. [Kozyrina N.V., Ladnaya N.N., Shakhgildyan V.I., Ivanova L.A., Narsia R.S., Dementieva L.A. Prevention of vertical transmission of HIV and the problem of perinatal mortality of children born to women with HIV. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. Aktual'nyye Voprosy*=*Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2020; 10(3):79–86. (In Russ) <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.79–86>]
2. 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 Infekologii*=*Journal of Infectology*. 2020; 12(2):134–141. (In Russ) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-134-141>]
3. Шахгильдян В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(4):61–72. [Shakhgildyan V.I. Congenital cytomegalovirus infection: topical issues, possible answers. *Neonatalogiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*=*Neonatology: News, Opinions, Training*. 2020; 8(4): 61–72. (In Russ) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-61-72>]
4. Adachi K., Xu J., Ank B., Watts D.H., Camarca M., Mofenson L.M., Pilotto J.H., Joao E., Gray G., Theron G., Santos B., Fonseca R., Kreitchmann R., Pinto J., Mussi Pinhata M.M., Machado D.M., Ceriotti M., Morgado M.G., Bryson Y.J., Veloso V.G., Grinsztejn B., Mirochnick M., Moye J., Nielsen Saines K., Congenital cytomegalovirus and HIV perinatal transmission. *Pediatr. Infect. Dis.* 2018; 37(10): 1016–21. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001975>.
5. Fowler K.B., Suresh B., Boppana B. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin. Perinatol.* 2018; 42(3):149–154. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.002>.
6. Chiopris G., Veronese P., Cusenza F., Procaccianti M., Perrone S., Dacco V., Colombo C., Esposito S. Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment. *Microorganisms*. 2020; 8(10):1516. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101516>.
7. Brizic I., Hirsl L., Britt W.J., Krmpotic A., Jonjic S. Immune response to congenital cytomegalovirus infection. *Microbes Infect.* 2018; 20(9–10):543–551. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.12.010>.
8. Guibert G., Warszawski J., Le Chenades J., Blance S., Benmebarek Y., Mandelbrot I. et al. Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(11): 1516–1525. <https://doi.org/10.1086/598934>
9. Adachi K., Xu J., Ank B., Watts D.H., Camarca M., Mofenson L.M. et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37(10):1016–1021. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001975>.
10. Frederick T., Hofmans J., Spencer L., Kramer F., Stek A., Operskalski E. et al. The effect of prenatal highly active antiretroviral therapy on the transmission of congenital and perinatal/early postnatal cytomegalovirus among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55(6):877–884. <https://doi.org/10.1093/cid/cis535>
11. Pham A., El Mjati H., Nathan N., Kieffer F., Mitanchez D. Congenital cytomegalovirus infection manifesting as neonatal respiratory distress in an HIV-exposed uninfected newborn. *Arch. Pediatr.* 2017; 24(9):872–876. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.06.004>
12. Mwaanza N., Chilukutu L., Tembo J., Kabwe M., Musonda K., Kapasa M. et al. High rates of congenital cytomegalovirus infection linked with maternal HIV infection among neonatal admissions at a large referral center in sub-Saharan Africa. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(5):728–735. <https://doi.org/10.1093/cid/cit766>
13. Falconer O., Newell M.L., Jones C.E. The effect of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infection on infant responses to vaccines: A review. *Front Immunol.* 2018; 9:328. <https://doi.org/10.3389/fimmu>
14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.03.2006 №166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of March 17, 2006 No. 166 «On approval of the Instructions for filling out the annual form of federal state statistical observation No. 61 «Information on the contingent of HIV patients». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/ (in Russian).]

Статья поступила 29.03.2022

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

Особенности течения COVID-19 у детей, находящихся на амбулаторном лечении

А. Л. БОНДАРЕНКО

Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия

Цель: изучить клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста, находящихся на амбулаторном лечении.

Участниками исследования стали 812 детей с COVID-19 в возрасте от 1 мес. до 17 лет, которые находились на амбулаторном лечении в детской поликлинике города Кирова с июля по декабрь 2021 года.

Средний возраст пациентов с COVID-19 составил $5,9 \pm 1,1$ лет. Среди заболевших детей раннего возраста было 28%, подростков — 16%. В 76% случаев выявлен контакт с больными новой коронавирусной инфекцией, преимущественно в семье, а также в образовательных учреждениях. В 70% случаев зарегистрировано раннее обращение за медицинской помощью — в первые три дня болезни. В большинстве случаев (89%) установлена лёгкая степень тяжести заболевания с развитием субфебрильной лихорадки и фарингита. Явления ринита зафиксированы в 20% случаев. На сухой кашель жаловались 7% детей. Поражение лёгочной ткани (РГ1) выявлено у 5% больных, желудочно-кишечного тракта — 5%. У подростков явления ринита, фарингита, сухой кашель встречались реже, чем в других возрастных группах. Госпитализировано 11% заболевших. Для этиотропной терапии использовали рекомбинантный интерферон альфа-2b и умифеновир. У всех детей наступило выздоровление в течение 7–10 дней от начала заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, дети, клинические проявления, лечение

Features of the course of COVID-19 in children undergoing outpatient treatment

A. L. Bondarenko

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Objective: to study the clinical and epidemiological features of the course of a new coronavirus infection in children of different ages undergoing outpatient treatment.

The study participants were 812 children with COVID-19 aged from 1 month to 17 years, who were on outpatient treatment in the children's polyclinic of the city of Kirov from July to December 2021.

The average age of patients with COVID-19 was 5.9 ± 1.1 years. Among the sick young children there were 28%, adolescents — 16%. In 76% of cases, contact with patients with a new coronavirus infection was detected, mainly in the family, as well as in educational institutions. In 70% of cases, an early request for medical help was registered — in the first three days of illness. In most cases (89%), a mild severity of the disease was established with the development of subfebrile fever and pharyngitis. Rhinitis phenomena were recorded in 20% of cases. 7% of children complained of a dry cough. Lung tissue lesion (RG1) was detected in 5% of patients, gastrointestinal tract — 5%. In adolescents, the phenomena of rhinitis, pharyngitis, dry cough were less common than in other age groups. Recombinant interferon alpha-2b and umifenovir were used for etiotropic therapy. All children recovered within 7–10 days from the onset of the disease.

Keywords: COVID-19, children, clinical manifestations, treatment

Для цитирования: Бондаренко А.Л. Особенности течения COVID-19 у детей, находящихся на амбулаторном лечении. Детские инфекции. 2022; 21(3): 18-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-18-21

For citation: Bondarenko A.L. Features of the course of COVID-19 in children undergoing outpatient treatment. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 18-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-18-21

Информация об авторах:

Бондаренко Алла Львовна (Bondarenko A.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Кировский ГМУ; kf14@kirovgma.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9151-604X>

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является социально-значимой проблемой во всем мире. Вирус SARS-CoV-2 вызывает заболевание у детей всех возрастных групп, начиная с периода новорожденности и протекает, как правило, более легко, чем у взрослых [1, 2]. Подобная тенденция выявлена во время эпидемий, вызванных как коронавирусом SARS-CoV-1 (тяжелый острый респираторный синдром, 2003 г.), так и MERS (ближневосточный респираторный синдром, 2012 г.). Установлено, что SARS-CoV-2 вызывает заболевание по механизму, аналогичному коронавирусу SARS-CoV-1, с потенциальным повреждением жизненно важных органов, таких как легкие, сердце, почки, а инфекция представляет значительный риск для пациентов из-за высокой распространенности и пневмонии [3]. Выявлено, что у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 имеет место чрезмерное выделение провоспалительных цитокинов, развивается васкулярная эндотелиальная

дисфункция, коагулопатия, диффузное альвеолярное повреждение [4].

Первые исследования, опубликованные в феврале-марте 2020 г., показали, что у детей возможность заразиться инфекцией SARS-CoV-2 такая же высокая, как и у взрослых [5]. Под наблюдением китайских учёных в феврале 2020 г. находился 171 ребёнок с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Средний возраст детей составил 6,7 лет, мальчиков было 60%. У четверти детей инфекция протекала бессимптомно, у трети — с клиническими проявлениями со стороны верхних дыхательных путей и у 45% — с поражением лёгких [6]. В другой работе пневмония диагностирована более чем в половине наблюдений (53%). При этом у 22% обследованных детей пневмония была единственным симптомом заболевания (лихорадка, кашель и катаральные явления отсутствовали) [7].

Анализ более 68 000 случаев COVID-19 в 2021 году у детей, проживающих в городе Москве, показал, что на долю пациентов до 18 лет от общего числа заболевших приходится 9,2% [8]. Клиническими проявлениями заболевания новой коронавирусной инфекции у половины детей, находящихся на стационарном лечении, были явления ринофарингита. Пневмония диагностирована у четверти детей. Частота мультивоспалительного синдрома не превышала 3%. По данным других отечественных авторов, среди детей, получающих стационарное лечение, преобладала средняя степень тяжести COVID-19 (54–59%). При этом, почти половина детей имела сопутствующую патологию со стороны эндокринной или нервной системы [9, 10]. При изучении особенностей течения COVID-19 у 859 госпитализированных детей, проживающих в Казахстане, установлено развитие лёгкой формы заболевания в 67% случаев [11]. Таким образом, большинство проведённых исследований посвящено изучению особенностей клинического течения COVID-19 у детей, получающих стационарную помощь.

Цель: изучить клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста, находящихся на амбулаторном лечении.

Материалы и методы исследования

Участниками исследования стали 812 детей с COVID-19 в возрасте от 1 мес. до 17 лет, которые находились на амбулаторном лечении в детской поликлинике № 7 КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр» с июля по декабрь 2021 года. Диагноз верифицирован обнаружением РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носа и ротоглотки. При подозрении на пневмонию проводили рентгенографию органов грудной клетки. Степень тяжести заболевания определяли согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ [12].

Большинство пациентов получили противовирусную терапию: умифеновир (56%), интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный ректально (28,2%), умифеновир с интерфероном альфа-2b интраназально (15%). Лечение детей раннего возраста заключалось в применении рекомбинантного интерферона альфа-2b ректально в 100% случаев. У детей в возрасте от 4 до 9 лет свечи интерферона альфа-2b получили 13%, умифеновир — 48%, умифеновир с интерфероном альфа-2b интраназально — 39%. У детей в возрасте от 10 до 17 лет препаратом выбора был умифеновир — 73%, остальные дети получали сочетанную терапию умифеновиром с интерфероном альфа-2b интраназально. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного пакета Microsoft Excel с расчётом средней арифметической

(М), среднеквадратического отклонения (σ), стандартной ошибки средней величины (m), относительного показателя (P). Для определения достоверных различий определяли t-критерий Стьюдента и критерий Пирсона (χ^2). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди 812 пациентов в возрасте от 1 мес. до 17 лет девочек было 471 (58%), мальчиков — 341 (42%). Средний возраст детей составил $5,9 \pm 1,12$ лет, девочек — $6,7 \pm 0,96$ лет, мальчиков — $5,7 \pm 1,2$ лет. Больные разделены на 4 группы в зависимости от возраста: первая — 229 человек (28,2%) от 1 месяца до 3 лет, вторая — 243 (29,9%) ребёнка от 4 до 9 лет, третья — 205 (25,2%) детей от 10 до 13 лет, четвёртая — 135 (16,6%) подростков 14 — 17 лет.

По данным эпидемиологического анамнеза, в 76% случаев установлен контакт с больными новой коронавирусной инфекцией, преимущественно в семье, а также в образовательных учреждениях. У 1,8% детей зафиксирован выезд за пределы Кировской области в течение 10 дней до начала заболевания. У большинства пациентов (70,3%) установлено раннее обращение за медицинской помощью — в первые три дня болезни. В среднем пациенты обращались в поликлинику на $2,59 \pm 3,2$ день заболевания. В 100% случаев ПЦР диагностика новой коронавирусной инфекции была осуществлена в день обращения за медицинской помощью.

Лёгкая степень тяжести выявлена у 89% детей, среднетяжёлая — у 11% (рис. 1). Средняя степень тяжести среди детей 10–13 лет диагностирована значительно чаще (20%), чем в более младшей ($\chi^2 = 38,8$, $p < 0,001$) и старшей возрастной группах ($\chi^2 = 6,5$, $p = 0,01$). Рентгенография органов грудной клетки по клиническим показаниям выполнена у 30% больных, в 5% зарегистрирована внебольничная пневмония (РГ1). Возраст детей с поражением лёгоч-

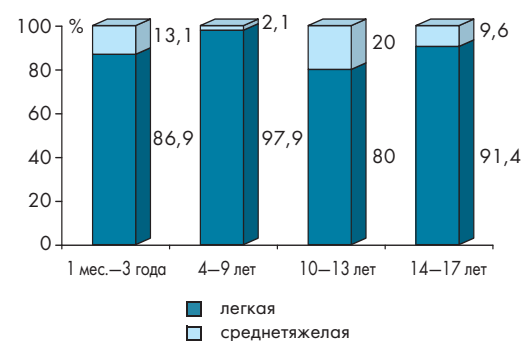


Рисунок 1. Степень тяжести COVID-19 у детей разного возраста ($n = 812$)
Figure 1. Severity of COVID-19 in children of different ages ($n = 812$)

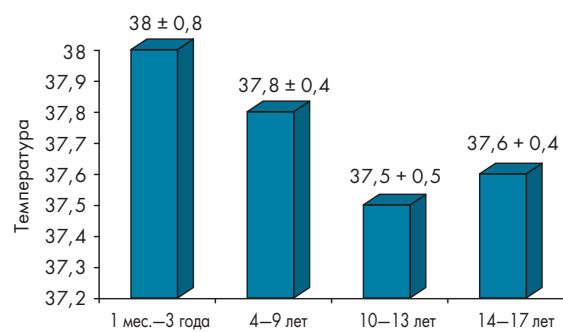


Рисунок 2. Выраженность лихорадки у детей с COVID-19 в зависимости от возраста ($n = 812$)
Figure 2. Severity of fever in children with COVID-19 depending on age ($n = 812$)

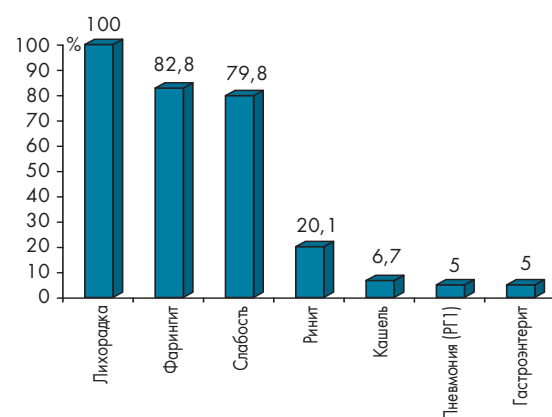


Рисунок 3. Основные клинические проявления новой коронавирусной инфекции у детей ($n = 812$)
Figure 3. Main clinical manifestations of the new coronavirus infection in children ($n = 812$)

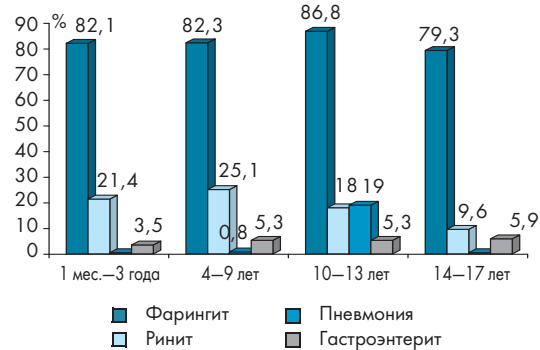


Рисунок 4. Клинические проявления COVID-19 у детей в зависимости от возраста ($n = 812$)
Figure 4. Clinical manifestations of COVID-19 in children depending on age ($n = 812$)

ной ткани составил $11,5 \pm 0,8$ лет. В инфекционный госпиталь в отделение новой коронавирусной инфекции госпитализировано 11% заболевших.

У всех наблюдаемых больных заболевание началось остро с лихорадки. Гипертермия выше 38°C на-

блюдалась у 33,3% пациентов, у остальных отмечена субфебрильная лихорадка ($37,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$). Наиболее выраженный подъем температуры зарегистрирован у детей раннего возраста (рис. 2).

Интоксикационно-воспалительный синдром разной степени выраженности имел место у всех детей. У большинства пациентов (673 из 812, %) при осмотре выявлена гиперемия задней стенки глотки, боли в горле при глотании. Реже отмечались явления ринита, сухого кашля, гастроэнтерита (рис. 3). У детей с поражением желудочно-кишечного тракта жидкий стул до 2—3 раз в сутки выявлялся в 87,7%, тошнота — в 7,2%, рвота — в 5,1% случаев.

Во всех возрастных группах в большинстве случаев отмечались симптомы фарингита, тонзиллита. Гиперемия миндалин, задней стенки глотки у подростков встречалась реже, чем в других возрастных группах. Явления ринита у детей в возрасте от 1 месяца до 9 лет выявлены достоверно чаще, чем в старшей возрастной группе ($\chi^2 = 11,9$, $p < 0,001$). Пневмония (РГ1) подтверждена рентгенологически у детей препубертатного периода. Признаки поражения желудочно-кишечного чаще выявлены у детей младших возрастных групп (рис. 4).

Таким образом, полученные нами данные не противоречат результатам предыдущих исследований, показавшим легкое течение заболевания у большинства детей [5, 11]. Согласно настоящему исследованию, легкая степень тяжести зафиксирована в 76% случаев. Ряд авторов связывает это с анатомо-физиологическими особенностями детского организма и образом жизни детей, отличным от взрослых: 1) дети имеют менее активный врожденный иммунный ответ (более выраженный иммунный ответ у взрослых может привести к гиперэргическим иммунным реакциям с развитием острого респираторного дистресс-синдрома); 2) у детей более здоровые дыхательные пути, потому что они не подвергались значительному воздействию загрязненного воздуха и сигаретного дыма; 3) у детей реже наблюдаются хронические соматические заболевания [5].

Также, как и у других исследователей, показавших, что основным клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции у детей являются лихорадка и поражение верхних дыхательных путей [8, 9, 10, 11], в нашем наблюдении у всех пациентов отмечено повышение температуры, в основном до субфебрильных цифр, что явилось, наряду с жалобами на боли в горле, поводом для обращения за медицинской помощью в поликлинику. В исследовании, проведенном на юге России [10], ринит выявлен у одной пятой заболевших, как и в настоящей работе. По данным врачей Санкт-Петербурга, пневмония чаще развивается у детей школьного возраста [9]. В нашей работе поражение легочной ткани обнаружено у детей в воз-

расте 10—13 лет. Частота поражения желудочно-кишечного тракта может составлять от 2% до 12% [10, 11], в нашем наблюдении — 5%.

Заключение

Проведенное нами исследование выявило легкое течение новой коронавирусной инфекции у большинства детей (89%), причиной которой в 76% случаев стал контакт с больным, преимущественно в семье, а также в образовательных учреждениях. Средний возраст заболевших составил $5,9 \pm 1,1$ лет. Обращение за амбулаторной помощью зафиксировано на $2,6 \pm 3,2$ день заболевания. Заболевание начиналось остро, с появления лихорадки, как правило субфебрильной (66,7%), а также явлений фарингита (82,8%), ринита (20%), сухого кашля (7%), гастроэнтерита (5%), которые чаще отмечались у детей младших возрастных групп. Средний возраст детей с поражением лёгочной ткани (ПГ1) составил $11,5 \pm 0,8$ лет (5%).

Для этиотропной терапии использовали рекомбинантный интерферон альфа-2b и умифеновир. У всех детей наступило выздоровление в течение 7—10 дней от начала заболевания.

Литература/References:

- Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109(6):1088—1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
- Cavallo F, Rossi N, Chiarelli F. Novel coronavirus infection and children. *Acta Biomed.* 2020, 11; 91(2):172—176. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9586>.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203:631—637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497—506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(2):7—20. [Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Clinical characteristics of COVID-19 in children of different ages. Literature review as of April 2020. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii=Clinical Practice in Pediatrics.* 2020; 15(2):7—20. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-7-20>].
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>.
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun; 20(6):689—696. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5).
- Мазанкова Л.Н., Э.Р. Самитова, И.М. Османов, И.И. Афуков, Н.А. Драчева, А.Б. Малахов, Т.А. Гутырчик, В.Г. Акимкин, А.А. Плоскирева, Л.О. Таранов. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020—2021 гг. Детские инфекции. 2021; 20(3):5—10. [Mazankova L.N., E.R. Samitova, I.M. Osmanov, I.I. Afukov, N.A. Dracheva, A.B. Malakhov, T.A. Gutyrchik, V.G. Akimkin, A.A. Ploskireva, L.O. Taranov. Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of an increase in the incidence in 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>].
- Шакмаева М.А., Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко, Т.А. Начинкина, К.В. Тетюшин, Т.А. Каплина, М.Д. Субботина, О.В. Булина, О.И. Афанасьева. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. Детские инфекции. 2021; 20(2): 5—9. [Shakmaeva M.A., T.M. Chernova, V.N. Timchenko, T.A. Nachinkina, K.V. Tetyushin, T.A. Kaplina, M.D. Subbotina, O.V. Bulina, O.I. Afanasyeva. 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>].
- Безроднова С.М., Н.А. Яценко, Г.М. Сиражов. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае. Детские инфекции. 2021; 20(4): 18—21. [Bezrodnova S.M., N.A. Yatsenko, G.M. Sirazhov. Clinical, laboratory characteristics of a new Coronavirus Infection in children in the Stavropol Territory. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2021; 20(4):18—21. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-18-21>].
- Болатова Д.Г., Кайргельдинова М.К., Кажыбай М.Е., Мырзакулова А.С., Турлыбекова С.А., Син М.А., Жупенова Д.Е., Омирзакова П.А. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей по данным детской больницы г. Караганды. Детские инфекции. 2022; 21(1):45—48. [Bolatova D.G., Kairgeldinova M.K., Kazhybay M.E., Myrzakulova A.S., Turlybekova S.A., Sin M.A., Zhupenova D.E., Omirzakova P.A. Clinical characteristics of a new coronavirus infection (COVID-19) in children hospitalized in a hospital in Karaganda. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2022; 21(1):45—48. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-45-48>].
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021):224. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 11 (05/07/2021): 224. (In Russ.)].

Статья поступила 27.06.2022

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

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

Особенности эпидемиологического анамнеза пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в г. Москве

Р. Ф. Сайфуллин¹, Н. Н. Зверева¹, М. А. Сайфуллин¹, С. В. Сметанина², Е. В. Кардонова^{1,3}, О. В. Шамшева¹

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

²Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

³Департамент здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

Ключевым компонентом успешного лечения иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) является его ранняя диагностика, важным критерием которой служат данные эпидемиологического анамнеза.

Цель работы — анализ данных эпидемиологического анамнеза у пациентов с ИКБ в амбулаторно-поликлинических условиях в г. Москве.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое когортное исследование, основанное на анализе данных 660 амбулаторных карт пациентов, консультированных врачом-инфекционистом на базе ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» по направлению участкового врача в связи с присасыванием клеща и/или подозрением на ИКБ. Для анализа эпидемиологического анамнеза пациенты были разделены по возрасту и наличию или отсутствию ИКБ. Подтверждение диагноза ИКБ осуществлялось по клиническим и/или лабораторным критериям с использованием методов иммуноферментного анализа и иммунного блота.

Результаты. Нами актуализированы эпидемиологические особенности ИКБ для г. Москвы, такие как количество заболевших в административных округах г. Москвы, география и сезонность нападения клещей. Проведено сравнение данных эпиданамнеза в возрастных группах. Среди детей, по сравнению со взрослыми, преобладают обращения по поводу присасывания клеща без развития ИКБ, значимо чаще встречаются присасывания клещей на коже головы. В анамнезе у пациентов с ИКБ значительно чаще было указание на посещение ареалов обитания клеща, чем указание на факт присасывания клеща.

Заключение. Полученные нами данные уточняют эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза для жителей г. Москвы. В клинической диагностике при отсутствии в анамнезе указания на присасывание клеща информативным признаком является посещение ареалов его обитания, включая не только выезды в лесистую местность, но и на загородные участки, в парковые зоны. Учитывая особенности локализации присасывания клещей, при поиске мигрирующей эритемы у детей следует обязательно осматривать волосистую часть головы.

Ключевые слова: Иксодовый клещевой боррелиоз, болезнь Лайма, клещ, *Borrelia burgdorferi*

Features of the epidemiological history of patients with Lyme borreliosis

R. F. Sayfullin¹, N. N. Zvereva¹, M. A. Sayfullin¹, S. V. Smetanina², E. V. Kardonova^{1,3}, O. V. Shamsheva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

³Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

In the treatment of Lyme borreliosis (LB), early diagnosis is a key component. The epidemiological history of the patient plays one of the leading roles in suspected borreliosis and at the same time is an important criterion for clinical diagnosis.

Purpose. Analysis of epidemiological history data in outpatient cases of LB in Moscow.

Material and methods. We conducted a retrospective, non-randomized, single-center cohort study, based on the analysis of data from 660 outpatient records of patients, referred by local physician with tick bite or suspicion of LB, and consulted by an infectious disease specialist on the basis of the Infectious clinical hospital No.1 in Moscow. For further analysis, patients were divided by age and the presence or absence of LB. Confirmation of LB was based on clinical and/or laboratory criteria using methods of enzyme immunoassay and immune blot.

Results. We have updated the epidemiological features of the LB for Moscow, such as: the relative number of cases in the administrative districts of Moscow, places and seasonality of tick bites. Among children, compared with adults, cases of a tick bite without the development of LB was predominant, which must be taken into account in order to avoid overdiagnosis of LB. In patients with LB, an indication of the fact of tick bite in the anamnesis was much less common than going to its habitats.

Conclusion. Our data clarify the epidemiological features of LB for residents of Moscow. In the absence of a history of indications of tick bite, an informative sign for clinical diagnosis is a visit to its habitats, including not only trips to wooded areas, but also to suburban areas and parks.

Keywords: Lyme borreliosis, Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, tick

Для цитирования: Сайфуллин Р.Ф., Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин, С.В. Сметанина, Е.В. Кардонова, О.В. Шамшева. Особенности эпидемиологического анамнеза пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в г. Москве. Детские инфекции. 2022; 21(3): 22-27.

doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-22-27

For citation: Sayfullin R.F., N.N. Zvereva, M.A. Sayfullin, S.V. Smetanina, E.V. Kardonova, O.V. Shamsheva. Features of the epidemiological history of patients with Lyme borreliosis. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 22-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-22-27

Информация об авторах:

Сайфуллин Руслан Фаридович (Sayfullin R.), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ppsaifullin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>

Зверева Надежда Николаевна (Zvereva N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И.Пирогова; zvereva_nadezhda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович (Sayfullin M.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; dr_saifullin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>

Сметанина Светлана Васильевна (Smetanina S.), к.м.н., главный врач, Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3763-697X>

Кардонова Елена Викторовна (Kardonova E.), к.м.н, заведующая организационно-методическим отделом по инфекционным болезням Департамента

здравоохранения города Москвы, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; pjczzjn@mail.ru;
https://orcid.org/0000-0001-8248-0498

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

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — самая частая трансмиссивная инфекция, передаваемая клещами. Начиная с 1991 г., когда ИКБ начали регистрировать на территории РФ как самостоятельную нозологическую единицу, это заболевание стабильно занимает 1–2 место среди всех природно-очаговых инфекций в России, конкурируя лишь с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом [1, 2]. По данным государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации и сведений об инфекционных и паразитарных заболеваниях, публикуемых Роспотребнадзором, за период с 2014 по 2019 гг. заболеваемость ИКБ по России составляет 4,7 случаев на 100 тыс. населения в год, и остается относительно стабильной на протяжении многих лет.

С момента открытия возбудителя ИКБ прошло уже почти 40 лет, и к настоящему времени существует множество различных методов диагностики ИКБ, как клинических, так и лабораторных. Однако, учитывая, что наиболее часто встречается ранняя локализованная стадия ИКБ с мигрирующей эритемой (МЭ) в качестве основного клинического проявления, клиническая диагностика приобретает особое значение, как наиболее быстрый, дешевый и эффективный метод [3].

Диагностировать ИКБ клинически позволяет одновременное наличие двух признаков: факт присасывания клеща или пребывание в лесной зоне ареалов обитания иксодовых клещей (эпидемиологический анамнез); наличие МЭ, удовлетворяющей диагностическим критериям [4]: одновременное наличие анамнестического и клинического признаков можно считать патогномоничным для ИКБ, и в дальнейшем нет необходимости иммунологического подтверждения диагноза, что значительно упрощает и удешевляет ведение пациента [5, 6].

По данным литературы, непосредственно на присасывание клеща в анамнезе указывают 49–71% пациентов с ИКБ, и сведения о пребывании пациента в ареалах обитания клещей становится важным признаком эпидемиологического анамнеза, значительно повышающим чувствительность клинической диагностики ИКБ [7–12].

Цель исследования — анализ данных эпидемиологического анамнеза у пациентов с ИКБ в амбулаторно-поликлинических условиях в г. Москва.

Материалы и методы исследования

Нами проведено ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое когортное исследование, основанное на анализе амбулаторных карт пациентов, направленных на консультацию врача-инфекциониста в консультативно-поликлиническое отделение ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ» (КПО «ИКБ №1») в связи с подозрением на течение ИКБ или присасыванием клеща. Данное исследование

является частью диссертационного исследования на соискание степени кандидата наук, и одобрено локальным этическим ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №194 от 16.03.2020г.).

Проанализированы данные 660 амбулаторных карт пациентов, проконсультированных в КПО «ИКБ №1» за период с января 2018 по сентябрь 2019 гг., отобранных из архива «ИКБ №1» сплошным методом на основании критериев включения. Общими критериями включения в исследование были: наличие факта присасывания клеща в анамнезе и/или подозрение на ИКБ, сформулированное на основании жалоб или симптомов, выявленных при первичном осмотре врачом по месту жительства.

Из отобранных амбулаторных карт, согласно частным критериям включения (наличие клинического и/или иммунологического подтверждения ИКБ) сформировано 4 исследуемые группы:

Первая группа — дети от 0 до 17 лет включительно, с подтвержденным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз». Вторая группа — дети от 0 до 17 лет включительно, по результатам обследования которых диагноз «иксодовый клещевой боррелиоз» был исключен. Третья группа — взрослые от 18 лет, с подтвержденным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз». Четвертая группа — взрослые от 18 лет, по результатам обследования которых диагноз «иксодовый клещевой боррелиоз» был исключен. Третья и четвертая группы были сформированы для сравнения эпидемиологических характеристик у детей и взрослых.

Клиническое подтверждение диагноза проводилось на основании одновременного наличия МЭ, удовлетворяющей диагностическим критериям [4] и данных эпидемиологического анамнеза. Иммунологическое подтверждение диагноза ИКБ проводилось в различных государственных и коммерческих лабораториях с использованием зарегистрированных на территории РФ тест-систем для раздельного определения иммуноглобулинов к антигенам *Borrelia burgdorferi* классов М и G методами иммуноферментного анализа (ИФА) различных производителей (ООО «Омникс», Россия; ЗАО «Вектор-бэст», Россия; EuroimmunAG, Германия; Diasorin, Италия) и иммунного блота (ИБ) различных производителей (EuroimmunAG, Германия; Mikrogen Diagnostik, Германия, VireTech, Германия) по принципу двухступенчатой диагностики: первым выполнялось исследование методом ИФА, в случае получения положительного результата выполнялось подтверждающее исследование методом иммунного блота.

При отсутствии результатов определения антител методом иммунного блота, иммунологическое подтверждение диагноза включало данные повторного иммуноферментного анализа, выполненного с интервалом не менее 7 дней (метод «парных сывороток»).

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп
Table 1. Characteristics of the studied groups

Характеристика Characteristics	Дети с ИКБ, Children with LB, n = 52	Дети без ИКБ, Children without LB, n = 255	Взрослые с ИКБ, Adults with LB, n = 161	Взрослые без ИКБ, Adults without LB, n = 192
Доля среди всех исследуемых групп, % Percentage among all studied groups, %	7,9	38,6	24,4	29,1
Доля в возрастных группах (дети/взрослые), % Percentage in age groups (children/adults), %	16,9	83,1	45,6	54,4
Минимальный возраст, лет Minimum age, years	1	0	22	18
Максимальный возраст, лет Maximum age, years	14	17	81	84
Средний возраст, лет Average age, years	Х _{ср.} 5,8 ± 3,4	Ме 6,0 [3;9]	Ме 59,0 [49;65]	Ме 49,0 [34;60]
	Ме 6,0 [3;9]		Ме 55,0 [38;63,5]	
Доля женского пола, % (n) Percentage of female, % (n)	55,8 (29)	51,0 (130)	70,8 (114)	65,1 (125)
	51,8 (159)		67,7 (239)	

Диагноз ИКБ у пациентов с присасыванием клеща считался исключенным ($n = 346$) при отсутствии клинических и иммунологических критериев за время динамического наблюдения. Медиана сроков наблюдения от даты присасывания клеща до последнего осмотра в КПО «ИКБ №1» составила 30 [12;60] дней, 28 [13;54] у детей и 33 [10;95,5] у взрослых.

Для анализа нами были отобраны данные анамнеза, результаты физикального осмотра при первичном и повторном посещениях (согласно первичной документации — медицинской карте по форме №025/у «медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»).

Статистическую обработку проводили с помощью программ MS Excel и IBM SPSS Statistics 23.0. Рассчитывали 95% доверительные интервалы для долей на основе *bootstrap*. При расчёте средних показателей оценку распределения проводили при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Проверку гипотезы о значимости различий между независимыми выборками осуществляли при помощи критериев χ^2 , U-критерия Манна-Уитни, биномиального критерия. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследуемые группы, представлены в таблице 1. Среди детей, направленных на консультацию инфекциониста, преобладали дети в возрасте от 1 до 11 лет. У взрослых возрастное распределение было бимодальным и имело два пика — с 26 до 40 лет и с 56 до 65 лет.

По результатам консультаций, проведенных в КПО «ИКБ №1», боррелиоз был диагностирован у 32,3% (ДИ 28,9—35,9, $n = 213$). Значимо чаще ($p < 0,05$) ИКБ диагностировался у взрослых пациентов, в 45,6% (ДИ 40,5—50,7) против 16,9% (ДИ 12,7—21,3) у де-

тей. Присасывание клеща без развития инфекционных заболеваний наблюдалось у 53,2% (ДИ 49,4—56,8, $n = 351$) обратившихся, у детей доля таких случаев встречалась в подавляющем большинстве случаев обращений (76,2%, ДИ 71,6—81,0). В оставшихся случаях было диагностировано либо развитие соматических заболеваний (10,6%, ДИ 8,2—13,0, $n = 70$), либо отсутствие патологий.

Большая часть обратившихся пациентов (90%) были жителями г. Москвы, 6,2% пациентов были жителями Московской области, 3,6% — жители других субъектов РФ и 1 пациент был иностранным гражданином.

Москвичи, обратившиеся за консультацией ($n = 594$) были представлены жителями всех административных округов (табл. 2). Распределение по округам было примерно равномерным, за исключением жителей ЮАО (8,4%), ЗелАО (3,0%) и ТиНАО (2,4%), доля которых была меньше. Меньшая обращаемость пациентов из этих округов возможно обусловлена тем, что они находятся в значительном удалении от КПО «ИКБ №1». При этом, среди пациентов, больных ИКБ не выявлено достоверных различий как в сравнении с общей выборкой, так и в сравнении с пациентами без ИКБ ($p > 0,05$).

Суммарно среди всех осмотренных пациентов факт присасывания клеща в анамнезе присутствовал в 74,2% (ДИ 70,9—80,7, $n = 490$) случаев (табл. 2). У пациентов с клиническими проявлениями ИКБ факт присасывания встречался значимо реже, чем у пациентов с присасыванием клеща без симптомов ИКБ ($p < 0,05$), в 63% у детей, и 53,4% у взрослых. Обращения по поводу присасывания клеща без симптомов ИКБ значимо чаще происходили у детей по сравнению со взрослыми ($p < 0,05$). Это можно объяснить большей частотой выявления присосавшихся клещей родителями и большей обращаемостью к врачам при присасывании клеща, даже в отсутствии симптомов заболевания. Эту особен-

Таблица 2. Распределение пациентов — жителей г. Москвы, обратившихся за консультацией в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ», по месту жительства

Table 2. Distribution of patients-residents of Moscow, who was consulted at the Infectious clinical hospital No.1, by place of residence

Место жительства (автономный округ) Residence (district)	Все пациенты, All patients n = 594, % (n)	Дети с ИКБ, Children with LB n = 46, % (n)	Взрослые с ИКБ, Adults with LB n = 143, % (n)
Центральный АО (ЦАО) Central district	9,1 (54)	9 (4)	11,9 (17)
Северный АО (САО) North district	9,6 (57)	11 (5)	11,2 (16)
Северо-Восточный АО (СВАО) North-East district	10,9 (65)	15 (7)	6,3 (9)
Восточный АО (ВАО) East district	12,6 (75)	7 (3)	11,2 (16)
Юго-Восточный АО (ЮВАО) South-East district	11,3 (67)	15 (7)	16,1 (23)
Южный АО (ЮАО) South district	8,4 (50)	2 (1)	11,9 (17)
Юго-Западный АО (ЮЗАО) South-West district	10,9 (65)	11 (5)	9,7 (14)
Западный АО (ЗАО) West district	10,5 (62)	9 (4)	9,1 (13)
Северо-Западный АО (СЗАО) North-West district	11,3 (67)	13 (6)	7,7 (11)
Троицкий и Новомосковский АО (ТиНАО) Troitsky and Novomoskovsky district	2,4 (14)	2 (1)	2,8 (4)
Зеленоградский АО (ЗелАО) Zelenogradsky district	3,0 (18)	6 (3)	2,1 (3)

ность структуры обращений следует учитывать на педиатрическом амбулаторном приеме.

Примерно в половине всех случаев с фактом присасывания клещей (54,3%, ДИ 50—58,6, n = 266), было проведено исследование извлеченных клещей для выявления возбудителей трансмиссивных инфекций (табл. 3). Значимо чаще (p < 0,05) были исследованы клещи, снятые с детей, что так же можно объяснить настороженностью родителей.

В то же время в 93,4% (ДИ 89,7—96,7, n = 171) исследований в клещах был выявлен генетический материал хотя бы одного возбудителя трансмиссивных инфекций (*B. burgdorferi*, *A. phagocytophilum* или *Ehrlichia spp.*). В 6,4% (ДИ 3,8—9,4, n = 17) клещей был обнаружен материал более, чем одного возбудителя. РНК вируса клещевого энцефалита не выявлена ни в одном из клещей. Высокий процент выявления различных возбудителей в клещах обратившихся за консультацией пациентов можно объяснить тем, что пациенты более склонны обратиться к врачу, если знают, что клещ был переносчиком заболевания.

При анализе случаев присасывания клещей с известной точной датой присасывания, произошедших в 2018 г. (n = 242), сезонность нападений захватывала период с апреля по октябрь (рис. 1). Самое первое присасывание на территории Московской области за-

фиксировано 10 апреля, рост числа присасывания начинается с последней декады апреля, образуя пик с мая по июль. Достоверных различий по времени присасывания клещей между детьми и взрослыми не обнаружено (p > 0,05).

Присасывание клещей наиболее часто происходило на территории Московской области — в 64,2% (ДИ 60—68,4) случаев. Треть присасываний на терри-

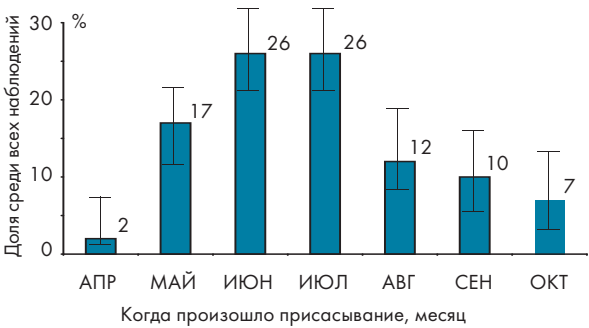


Рисунок 1. Распределение общего количества всех присасываний (n = 242) за 2018 г. по месяцам, в долях. Указаны 95% доверительные интервалы для долей
Figure 1. Distribution of the total number of all tick bites (n = 242) for 2018 by month, in percentage. 95% confidence intervals are indicated

Таблица 3. Частота присасываний клещей в группах и результаты обследования клещей, сданных на исследование
Table 3. The frequency of tick bites in groups and the results of the examination of ticks submitted for research

Характеристика Characteristics	Все пациенты, All patients (n = 660)	Дети Children		Взрослые Adults	
		Дети с ИКБ, Children with LB (n = 52)	Дети без ИКБ, Children without LB, (n = 255)	Взрослые с ИКБ, Adults with LB (n = 161)	Взрослые без ИКБ, Adults without LB, (n = 192)
Факт присасывания клеща в анамнезе, Tick bite in anamnesis, % (ДИ, n)	74,2 (70,9–80,7; 490)	63 (50–76, 33)	93,3 (90,2–96,3, 238)	53,4 (45,5–62,6, 86)	69,3 (62,8–75,8, 133)
Клещей исследовано, Number of ticks studied, % (ДИ, n)	54,3 (50–58,6, 266)	36 (20–54, 12)	71,8 (66,5–77,4, 171)	15 (8–23, 13)	52,6 (44,5–61,4, 70)
— обнаружена ДНК <i>B.burgdorferi</i> , — <i>Borrelia</i> DNA detected, % (ДИ, n)	83,1 (78,6–87,6, 221)	66 (37–99,8)	81,9 (76,0–87,6, 140)	85 (61–100, 11)	89 (81–96, 62)
— обнаружена ДНК анаплазм, — <i>Anaplasma</i> DNA detected, % (ДИ, n)	13,2 (9,4–17,3, 35)	8 (0–29, 1)	16,4 (11–22, 28)	15 (0–38, 2)	6 (1–12, 4)
— обнаружена ДНК эрлихий, — <i>Ehrlichia</i> DNA detected, % (ДИ, n)	2,6 (0,8–4,9, 7)	0	2,9 (0,6–6, 5)	0	3 (0–8, 2)

тории Московской области (29,6%) произошли на территориях Дмитровского (7,0%, ДИ 4,5–9,8), Истринского (6,7%, ДИ 4–9,6), Наро-Фоминского (7,0, ДИ 4,3–10,1) и Раменского районов (8,9%, ДИ 5,8–12,2), среди остальных районов распределение было примерно равномерным.

На территории г. Москвы присасывание происходило в 8,0% (ДИ 5,7–10,4) случаев, среди них 25% присасываний клещей произошли на территории парка «Лосиный остров» (10%, ДИ 0–22) и территории ТиНАО (15%, ДИ 6–27).

На территории других субъектов РФ произошло 23% присасываний (ДИ 19,2–26,5). В 3,5% присасывания произошли на территории других государств.

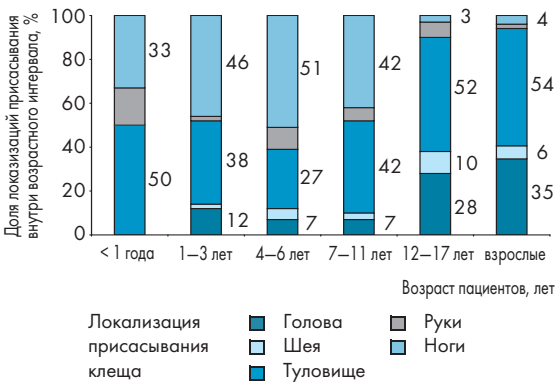


Рисунок 2. Частота присасываний клещей (n = 466) в различных анатомических областях в зависимости от возрастной группы
Figure 2. The frequency of tick bites (n = 466) in various anatomical areas, depending on the age group

В основном это были страны ближнего зарубежья (Армения, Казахстан, Украина), Европейского союза (Германия, Чехия, Финляндия, Словения, Литва, Болгария), и в одном случае — США. В 8 случаях (1,6%, ДИ 0,6–2,9) не удалось точно выяснить регион нападения клеща.

Частота анатомической локализации присасывания клещей важна для прицельного поиска МЭ у пациентов без сведений о присасывании клеща в анамнезе. По нашим данным, анализ анатомической локализации присасываний показал, что у взрослых пациентов большинство присасываний происходило на коже туловища и нижних конечностей (92,6%). В свою очередь у детей значительно чаще (76,4%, $p < 0,05$) присасывание происходило на коже головы и туловища. С возрастом распределение локализации присасываний у детей становится аналогичным взрослым. Так, у детей 12–17 лет уже не выявлено значимых различий ($p > 0,05$) от взрослых пациентов (рис. 2). Множественные присасывания (≥ 2 клещей) отмечены у 1,5% взрослых и 3,4% детей. Анатомические локализации присасывания клещей у пациентов с ИКБ и без ИКБ достоверно не различались ($p > 0,05$).

Учитывая, что в нашем исследовании далеко не у всех пациентов с ИКБ в анамнезе был упомянут факт присасывания клеща, особую ценность играли анамнестические данные о посещении ареалов обитания клещей (лесистой местности, загородных участков или парковых зон). В 5,2% (ДИ 3,5–7,0, $n = 34$) случаев такая информация в медицинских картах отсутствовала. В остальных случаях ($n = 626$) на посещение лесной местности указывало 50% пациентов, с незначительной разницей между всеми исследуемыми группами. Опи-

раясь при сборе эпидемиологического анамнеза только на посещение лесной местности, можно упустить посещение других возможных ареалов обитания клещей. Так, выезд на загородные участки или прогулки в парковых зонах указывались в подавляющем большинстве случаев (84,5%), в том числе в группах пациентов с ИКБ. Оба типа данных (посещение лесной местности или загородных участков и парков), вместе или по-отдельности, отмечены практически у всех пациентов (97,3%) — в два раза чаще, чем только лишь посещение лесной местности. Значимых различий в данных эпидемиологического анамнеза между исследуемыми группами выявить не удалось ($p < 0,05$).

В нашем исследовании, проведенном в амбулаторно-поликлинических условиях (прием врача-инфекциониста), наиболее часто среди всех пациентов с ИКБ ($n = 213$) встречалась первая стадия (ранней локализованной инфекции, согласно классификации Asbrink и Novmark) — в 78,4% (ДИ 72,3—83,6, $n = 167$) случаев. При этом, учитывая, как факт присасывания клещей, так и пребывание в ареале его обитания, среди всех пациентов с 1 стадией ИКБ, диагноз мог быть поставлен клинически в 89,8% (ДИ 84,9—94,0, $n = 150$) случаев. Достоверных различий между детьми и взрослыми по наличию обоих признаков для клинической диагностики не выявлено ($p > 0,05$).

Следует отметить, что среди пациентов со 2 стадией ИКБ (ранней диссеминации) клинические критерии диагностики в дебюте заболевания (характерная МЭ и эпидемиологический анамнез) присутствовали у 14 из 21 пациента. У этих пациентов, при своевременной клинической диагностике и начале антибактериальной терапии, возможно было не допустить прогрессирования заболевания.

Заключение

Полученные нами данные уточняют эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза по части сезонности и географии присасывания клещей для жителей г. Москвы, данные по локализации присасывания клещей у детей и взрослых позволяют повысить качество выявления МЭ у пациентов с ИКБ. Уточнена структура и соотношение обращений детей и взрослых с диагнозом ИКБ и по поводу присасывания клещей без развития ИКБ в условиях амбулаторно-поликлинического приема.

В случаях, когда в анамнезе отсутствует факт присасывания клеща, значительную информативность несет в себе указание на посещение ареалов его обитания. В дополнении к МЭ, анамнестическое указание не только на выезды в лесистую местность, но и на загородные участки и парковые зоны позволяет значительно повысить чувствительность клинико-анамнестических критериев как метода диагностики ИКБ.

Литература/References:

1. Бондаренко, А. Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2009:65—109.

- [Bondarenko A.L., Utenkova E.O., Natural-focal diseases. Kirov state medical academy, 2009:65—109. (in Russ.)]
2. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010—2020 гг. и прогноз на 2021 г. Проблемы особо опасных инфекций, 2021; 2:52—61. [Rudakova S.A., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Trankvilevskiy D.V., Savelyev D.A., Teslova O.E., Kaneshova N.E. Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Russian Federation in 2010—2020 and Prognosis for 2021. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii*. 2021; 2:52—61 (in Russ.) doi:10.21055/0370-1069-2021-2-52-61.]
3. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev*. 2018; 42(3):233—258. doi:10.1093/femsre/fux047
4. Stanek G., Fingerle V., Hunfeld K.P., Jaulhac B., Kaiser R., Krause A., Kristoferitsch W., O'Connell S., Ornstein K., Strle F., Gray J. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(1):69—79. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x
5. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Makhneva N.A., Toporkova M.G., Maleev V.V., Fish D., Krause P.J. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct; 17(10):1816—23. doi: 10.3201/eid1710.101474
6. Wright W.F., Riedel D.J., Talwani R., Gilliam B.L. Diagnosis and management of Lyme disease. *Am Fam Physician*. 2012 Jun 1; 85(11):1086—93.
7. Hunfeld K.P., Kraiczky P. When is the best time to order a Western blot and how should it be interpreted? *Curr Probl Dermatol*. 2009; 37:167—177. doi:10.1159/000213074
8. Boršič K., Blagus R., Cerar T., Strle F., Stupica D.. Clinical Course, Serologic Response, and Long-Term Outcome in Elderly Patients with Early Lyme Borreliosis. *J Clin Med*. 2018; 7(12):506. doi:10.3390/jcm7120506
9. Beltrame A., Rodari P., Mauroner L., Zanella F., Moro L., Bertoli G., Da Re F., Russo F., Napoletano G., Silva R. Emergence of Lyme borreliosis in the province of Verona, Northern Italy: Five-years of sentinel surveillance. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021 Mar; 12(2):101628. doi: 10.1016/j.tbd.2020.101628
10. Septifons A., Goronflot T., Jaulhac B., Roussel V., De Martino S., Guerreiro S., Launay T., Fournier L., De Valk H., Figoni J., Blanchon T., Couturier E. Epidemiology of Lyme borreliosis through two surveillance systems: the national Sentinelles GP network and the national hospital discharge database, France, 2005 to 2016. *Euro Surveill*. 2019 Mar; 24(11):1800134. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.11.1800134.
11. Enkelmann J., Böhrer M., Fingerle V., Sifczyk C., Werber D., Littmann M., Merbecks S.S., Helmeke C., Schroeder S., Hell S., Schlotthauer U., Burckhardt F., Stark K., Schielke A., Wilking H. Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013—2017. *Sci Rep*. 2018 Oct 8; 8(1):14976. doi: 10.1038/s41598-018-33136-0. Erratum in: *Sci Rep*. 2021 Jun 21;11(1):13347.
12. Petrulionienė A., Radžišauskienė D., Paulauskas A., Venalis A. Lyme Disease among Patients at an Ambulatory Unit in a Highly Endemic Country: Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(2):184. Published 2021 Feb 21. doi:10.3390/medicina57020184

Статья поступила 04.07.2022

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

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

Клинико-диагностическая значимость определения цитокинового статуса у детей грудного возраста с хроническим течением цитомегаловирусной инфекции на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС

Л. В. КРАВЧЕНКО, М. А. ЛЕВКОВИЧ, С. Б. БЕРЕЖАНСКАЯ, А. А. АФОНИН, И. И. КРУКИЕР, О. З. ПУЗИКОВА, И. В. ПАНОВА, Д. И. СОЗАЕВА, В. А. ПОПОВА, Н. А. ДРУККЕР

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

Цель исследования: изучить особенности цитокинового статуса при хроническом течении цитомегаловирусной инфекции, у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС.
Методы исследования: обследовано 108 новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией, протекавшей на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. Всем наблюдавшимся пациентам сразу после постановки диагноза цитомегаловирусная инфекция проводили иммунологическое обследование, включающее определение уровней интерферона-альфа (ИФН-α) и интерферона-гамма (ИФН-γ) уровень интерлейкинов — 2 и 4 (ИЛ-2 и ИЛ-4), фактора некроза опухолей альфа человека (ФНО-α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ProConIF2 plus, ProConIfgamma, ProConTNFα (ООО «Протеиновый контур», Россия, г. Санкт-Петербург) в возрасте 1 и 6 месяцев жизни.
Группы наблюдения составили 78 детей (72,2%) с острым течением заболевания (1 группа) и 30 детей (27,3%) с хроническим течением (2 группа). Контрольную группу составили 15 новорожденных без герпесвирусной инфекции.
Результаты. Из всей совокупности изучаемых цитокинов были обнаружены статистически значимые для хронического течения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС: ИЛ-2 и ИФН-γ. Выявлено, что у детей с сохраняющимся пониженным уровнем ИФН-γ и повышенным уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови в возрасте 6 месяцев имело место хроническое течение цитомегаловирусной инфекции на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.
Снижение продукции ИФН-γ, свидетельствует о врожденном или приобретенном дефиците системы интерферонов и может рассматриваться как показание для длительной заместительной терапии интерферонами.

Ключевые слова: новорожденные; цитомегаловирусная инфекция; интерфероны, интерлейкины

Clinical and diagnostic significance of determining the cytokine status in infants with chronic cytomegalovirus infection against the background of hypoxic-ischemic CNS damage

L.V. Kravchenko, M. A. Levkovich, S. B. Berezhanskaya, A. A. Afonin, I. I. Krukier, O. Z. Puzikova, I. V. Panova, D. I. Sozaeva, V. A. Popova, N. A. Drukker

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Objective: based on the production of cytokines, to identify the immunological features of the chronic course of cytomegalovirus infection in children of the first year of life against the background of hypoxic-ischemic CNS damage.
Research methods: 108 newborns with cytomegalovirus infection occurring against the background of perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central unequal system were examined. All observed patients immediately after the diagnosis of cytomegalovirus infection underwent an immunological examination, including the determination of the levels of interferon-alpha (IFN-α) and interferon-gamma (IFN-γ), the level of interleukins — 2 and 4 (IL-2 and IL-4) necrosis factor human alpha tumors (TNF-α in blood serum was determined by enzyme immunoassay using a set of reagents ProCon IF2 plus, ProCon Ifgamma, ProCon TNFα (Protein contour LLC, Russia, St. Petersburg). At 1 and 6 months of life .
The observation groups consisted of 78 children (72.2%) with an acute course of the disease (Group 1) and 30 children (27.3%) with a chronic course (Group 2). The control group consisted of 15 newborns without herpes virus infection.
Results. Of the totality of the studied cytokines, statistically significant for the chronic course of cytomegalovirus infection in children of the first year of life against the background of hypoxic-ischemic CNS damage were found: IL-2, IFN-γ. It was found that in children with a persistent low level of IFN-γ and an increased level of IL-4 in the blood serum at the age of 6 months, there was a chronic course of cytomegalovirus infection against the background of perinatal hypoxic-ischemic CNS damage.
A decrease in IFN-γ production indicates a congenital or acquired deficiency of the interferon system and can be considered as an indication for long-term interferon replacement therapy.

Keywords: newborns; cytomegalovirus infection; interferon's, interleukins

Для цитирования: Кравченко Л.В., М.А. Левкович, С.Б. Бережанская, А.А. Афонин, И.И. Крукиер, О.З. Пузикова, И.В. Панова, Д.И. Созаева, В.А. Попова, Н.А. Друккер. Клинико-диагностическая значимость определения цитокинового статуса у детей грудного возраста с хроническим течением цитомегаловирусной инфекции на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Детские инфекции. 2022; 21(3): 28-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-28-32

For citation: Kravchenko L.V., M.A. Levkovich, S.B. Berezhanskaya, A.A. Afonin, I.I. Krukier, O.Z. Puzikova, I.V. Panova, D.I. Sozaeva, V.A. Popova, N.A. Drukker. Clinical and diagnostic significance of determining the cytokine status in infants with chronic cytomegalovirus infection against the background of hypoxic-ischemic CNS damage. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 28-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-28-32

Информация об авторах:

Кравченко Лариса Вахтанговна (Kravchenko L.), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; larakra@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>

Левкович Марина Аркадьевна (Levkovich M.), д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; xhma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>
Бережанская Софья Борисовна (Berezhanskaya S.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; mazyar36@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>
Афонин Александр Алексеевич (Afonin A.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; doctorafonin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>
Крукиер Ирина Ивановна (Krukier I.), д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; biochem@niiar.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>
Пузикова Олеся Зиновьевна (Puzikova O.), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; olepuzikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>
Панова Ирина Витальевна (Panova I.), д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Ростовский государственный медицинский университет; pan_tol@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5068-7136>
Созаева Диана Измаиловна (Sozaeva D.), д.м.н., научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; D.Sozaeva.rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>
Попова Виктория Александровна (Popova V.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; vai49@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5329-7336>
Друккер Нина Александровна (Drukker N.), д.б.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; n.drukker@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1605-6354>

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является наиболее распространенной врожденной вирусной инфекцией в развитых странах. Приблизительно 10% врожденно инфицированных новорожденных имеют признаки и симптомы заболевания при рождении, эти новорожденные составляют группу высокого риска проявления последующих неврологических последствий, включая нейросенсорную тугоухость, умственную отсталость, микроцефалию, задержку развития, судорожные расстройства и церебральный паралич.

Особенностью диагностики цитомегаловирусной инфекции помимо клинической симптоматики, которая в основном у новорожденных и детей первого года жизни неспецифична, является необходимость обязательного использования специфических методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноферментный анализ для выявления специфических антител к цитомегаловирусу. Чем позже устанавливается диагноз ЦМВИ, тем более высокий риск того, что данная инфекция будет протекать в генерализованной форме и, принимая хроническое течение, осложняться в последующие месяцы жизни ребенка задержкой психоневрологического развития вплоть до инвалидизации, склонностью к частым острым респираторно-вирусным инфекциям [1, 2].

Исход ЦМВИ у новорожденных определяется степенью выраженности нарушений в механизмах активации лимфоцитов. Несмотря на то, что инфекция изучается в течение нескольких десятилетий, иммунные детерминанты, важные для контроля вируса, и механизмы долговременных последствий, вызванных инфекцией, до сих пор недостаточно охарактеризованы. В настоящее время нет надежных биомаркеров для прогноза развития заболевания у этих детей [3–6].

Исследования последних лет демонстрируют исключительную роль молекул костимуляции CD3⁺CD28⁺ и CD20⁺CD40⁺ в развитии иммунного ответа.

Костимулирующие рецепторы могут играть важную роль в передаче сигналов вместе с лигированием TCR. Взаимодействие CD80 и CD86 с антигеном CD28 на поверхности Th обеспечивает им синтез IL-2, одной из функций которого является стимуляция пролиферации и предотвращение апоптоза лимфоцитов [7–11].

Цитомегаловирусной инфекцией, новорожденные с врож-

Существуют исследования, подтверждающие, что при герпесвирусных инфекциях часто развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и её неспособностью полностью элиминировать вирус из организма. Важным свойством интерферонов является способность препятствовать внутриклеточной репликации вирусов, активируя ответ клетки на вирусное инфицирование. Интерферон запускает в клетках каскад биохимических реакций, приводящих к подавлению синтеза вирусных белков [12].

Один из важнейших механизмов, посредством которого иммунокомпетентные клетки участвуют в защите от инфекции, вызванной вирусом герпеса, связан с продукцией интерферона-γ (IFNγ), который обеспечивает первую линию защиты организма от вирусов [10–15]. На сегодняшний день используемые в клинической практике диагностические методы неоднозначны, особенно в применении к новорожденным детям. Необходим поиск новых подходов в лечении инфекционной патологии с учетом особенностей иммунного статуса у детей раннего возраста. Вышеизложенное открывает перспективу для решения проблемы ранней диагностики этой грозной патологии у детей первых месяцев жизни с учетом особенностей интерфероновидного статуса.

Цель исследования: изучить особенности цитокинового статуса при хроническом течении ЦМВИ у детей первого года жизни на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 108 новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией, протекавшей на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы. Исследование проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Критериями включения являлись: доношенные новорожденные с цитомегаловирусной инфекцией. Критериями не включения являлись: новорожденные без цитоденными пороками развития.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Группы наблюдения составили 78 детей (72,2%) с острым течением заболевания (1 группа) и 30 детей (27,3%) с хроническим течением (2 группа). В случаях детекции цитомегаловируса в моче, крови только в первые три месяца жизни клиническая симптоматика исчезала к концу третьего месяца жизни, и течение инфекции расценивалось как острое. Детей, у которых детекция ДНК цитомегаловируса продолжалась в течение 1 года жизни и сопровождалась выявлением клинических симптомов ЦМВИ, относили в группу хронического течения заболевания. Контрольную группу составили 15 новорожденных без герпесвирусной инфекции.

Определение наличия у обследованного контингента детей цитомегаловируса проведено путем обнаружения ДНК вышеуказанного возбудителя методом ПЦР в крови или моче.

Применялись наборы реагентов производства «Амп-ли Сенс» (ЦНИИ Эпидемиологии г. Москва) и оборудования, включающего многоканальный амплификатор ДНК «Терций» (производство ДНК-Технология г. Москва) с компьютером и программным обеспечением.

Всем наблюдавшимся пациентам сразу после постановки диагноза цитомегаловирусная инфекция проводили иммунологическое обследование, включающее определение уровней интерферона-альфа (ИФН-α) и интерферона-гамма (ИФН-γ), уровень интерлейкинов — 2 и 4 (ИЛ-2 и ИЛ-4), фактора некроза опухолей альфа человека (ФНО-α) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ProConIF2 plus, ProConIfgamma, ProConTNFα (ООО «Протеиновый контур», Россия, г. Санкт-Петербург) в 1 и 6 месяцев жизни.

Для представления полученных нами данных мы использовали медиану и межквартильный размах (25%, 75%). Это связано с тем, что полученные данные, как и многие биологические характеристики, не подчинялись закону нормального распределения. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 13.5, EXCEL 2019, IBM SPSS 27.0.0.1. Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовали пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, который позволяет от одновременного рассмотрения многих переменных перейти к рассмотрению синтезированной переменной в целях разделения двух групп.

Результаты и их обсуждение

Представляя полученные результаты исследования, следует отметить мультиоргannую симптоматику поражения. У детей с хроническим течением ЦМВИ в отличие от острого с высокой статистической значимостью более часто встречались следующие симптомы:

увеличение печени (14 случаев — 45,6% и 18 — 23,08% соответственно; $p = 0,0034$), сосудистая дезадаптация (27 случаев — 91,3% и 39 — 50,0% соответственно; $p = 0,0001$), ангиопатия сетчатки (22 случаев — 73,8% и 23 — 29,5% соответственно; $p = 0,0017$), судороги (18 случаев — 60,0% и 18 — 23,8% соответственно; $p = 0,0001$).

При хроническом течении ЦМВИ в сравнении с острым течением в более высоком проценте случаев обнаруживалась гипотрофия (14 случаев — 47,7% и 24 — 30,77% соответственно), лимфаденит (3 случая — 10,8% и 6 — 7,5% соответственно), постгипоксическая кардиопатия (7 случаев — 21,8% и 9 — 11,5% соответственно), однако статистическая значимость различий между группами не была доказана. Частые острые респираторно-вирусные инфекции на первом году жизни были выявлены только в группе детей с хроническим течением ЦМВИ. Следует отметить, что поражение нервной системы гипоксически-ишемического генеза выявлялось с частотой 100% на первом месяце жизни в обеих группах.

При сравнении исходов ЦМВИ отмечено, что только в группе детей с хроническим течением заболевания у 100% новорожденных, страдавших манифестной формой ЦМВИ, имели место отдаленные последствия в виде сохраняющихся неврологических нарушений в течение 1 года жизни. К концу первого года жизни у 20,0% детей сохранялась кардиопатия постгипоксического генеза, в 26,7% регистрировалась низкая масса тела, в 30% — ангиопатия сетчатки.

Сравнительная характеристика результатов иммунологического обследования пациентов в зависимости от варианта течения заболевания в возрасте 1 месяца жизни представлена в таблице 1.

У детей в возрасте 1 месяца в обеих группах с высокой статистической значимостью повышался уровень интерлейкина-2 и снижался уровень интерферона-γ в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой пациентов. Обращает внимание, что, если в группе детей с хроническим течением ЦМВИ уровень интерлейкина-2 имел более высокие значения, чем при остром течении заболевания, то статистически значимых различий относительно уровня интерферона-γ между группами пациентов в зависимости от варианта течения заболевания в возрасте 1 месяца выявлено не было. При этом уровень интерлейкина-4, ИФН-α и ФНО-α статистически значимых различий между группами в возрасте 1 месяца не выявил.

Сравнительная характеристика результатов иммунологического обследования пациентов в зависимости от варианта течения заболевания в возрасте 6 месяцев жизни представлена в таблице 2.

Из представленных данных также видно, что уровень ИЛ-4, ИФН-α в 6 месяцев жизни не зависел от варианта течения ЦМВИ. Статистически значимые различия между группами отмечались в возрасте 6 месяцев жизни в уровнях таких цитокинов, как ИЛ-2 ИФН-γ и ФНО-α.

Таблица 1. Показатели цитокинового статуса, у детей при различных вариантах течения ЦМВИ в возрасте 1 месяца
Table 1. Indicators of cytokine status in children with different variants of the course of CMVI at the age of 1 month

Параметры Options	Группы/ Groups		Контрольная группа (к) Controlgroup (c)	P _{1-к}	P _{2-к}	P ₁₋₂
	Острое течение (1 группа) Acutecourse (1 group)	Хроническое течение (2 группа) Chroniccourse (Group 2)				
ИЛ-2 IL-2 (пг/мл)	123,2 (51,35–199,20)	196,3 (101,9–504,8)	71,2 (55,4–75,7)	0,0075	0,001	0,014
ИЛ-4 IL-4(пг/мл)	72,0 (61,9–116,1)	69,9 (41,9–110,5)	64,4 (64,4–81,6)	0,120	0,115	0,314
ИФН-α IFN-α (пг/мл)	15,45 (2,18–28,0)	9,9 (1,7–17,2)	11,05 (7,8–25,9)	0,639	0,189	0,452
ИФН-γ IFN-γ (пг/мл)	123,2 (4,8–537,7)	168,7 (37,2–431,8)	530 (490,0–620,1)	0,04	0,006	0,075
ФНО-α TNF-α (пг/мл)	9,36 (5,8–19,28)	5,45 (1,5–10,45)	6,3 (5,9–9,2)	0,375	0,314	0,061

— в скобках даны значения 1—3 квартиля

Таблица 2. Показатели цитокинового статуса, у детей при различных вариантах течения ЦМВИ в возрасте 6 месяцев
Table 2. Indicators of cytokine status in children with different variants of the course of CMVI at the age of 6 month

Параметры Options	Группы/Groups		Контрольная группа (к) Controlgroup (c)	P _{1-к}	P _{2-к}	P ₁₋₂
	Острое течение (1 группа) Acutecourse (1 group)	Хроническое течение (2 группа) Chroniccourse (Group 2)				
ИЛ-2 IL-2 (пг/мл)	56,8 (28,3–130,0)	117,2 (88,4–230,2)	71,2 (55,4–75,7)	0,0001	0,006	0,001
ИЛ-4 IL-4 (пг/мл)	71,2 (66,7–92,15)	70,2 (53,2–80,4)	64,4 (64,4–81,6)	0,824	0,332	0,28
ИФН-α IFN-α (пг/мл)	3,3 (1,4–19,8)	5,8 (1,7–9,1)	11,05 (7,8–25,9)	0,322	0,054	0,961
ИФН-γ IFN-γ (пг/мл)	530,8 (490,0–620,1)	164,1 (35,3–327,4)	530 (490,0–620,1)	0,09	0,0001	0,003
ФНО-α TNF-α (пг/мл)	24,5 (7,93–37,13)	25,4 (6,1–100,6)	6,3 (5,9–9,2)	0,0189	0,04	0,462

— в скобках даны значения 1 — 3 квартиля

В возрасте 6 месяцев у детей с острым течением ЦМВИ отмечалось снижение уровня интерлейкина-2 ниже показателей контрольной группы, в то же время в группе с хроническим течением в этом возрасте уровень интерлейкина-2 все еще оставался повышенным в сравнении с контрольной группой, с пациентами с острым течением заболевания. Что касается уровня ИФН-γ, то отмечалась его нормализация в группе пациентов с острым течением заболевания в 6 месяцев в отличие от детей с хроническим течением, при котором уровень интерферона-γ с высокой статистической значимостью оставался ниже контрольных значений и значений детей 1 группы.

В возрасте 6 месяцев уровень фактора некроза опухоли-α одинаково превышал с высокой статистической

значимостью контрольные значения в обеих группах в 4 раза.

Проведенное исследование демонстрирует характерные для хронического течения ЦМВИ изменения показателей исследуемых цитокинов, отличные от острого течения заболевания: в возрасте 1 месяца в виде повышенного уровня интерлейкина-2, а в возрасте 6 месяцев сохранение повышенного уровня интерлейкина-2 и низких значений интерферона-γ.

Восстановление уровня показателей интерферона-γ в группе детей с острым течением ЦМВИ к 6 месяцам свидетельствует о своевременном включении системы интерферона в процесс противовирусной защиты, что способствует благоприятному течению заболевания. В связи с тем, что активная персистенция цитомегалови-

руса, влияя на иммунный статус пациентов, сопровождалась более длительным, по сравнению с острым течением заболевания, сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни и частыми ОРВИ, можно считать, что одним из механизмов хронического течения ЦМВИ являются нарушения контрольно-регуляторной функции такого важнейшего фактора врожденного иммунитета, как интерферон- γ . Сниженная продукция ИФН- γ у детей, инфицированных вирусом цитомегалии, неизбежно приводит к значительно более низкому противовирусному ответу на внедрение вирусного агента в клетку. Стойкое снижение его уровня в сыворотке крови на протяжении 6 месяцев жизни служит маркером развития хронического варианта течения заболевания.

Выводы

■ Для хронического течения ЦМВИ у детей первого года жизни характерно сохранение таких клинических симптомов, как увеличение печени, ангиопатия сетчатки, судороги, острые инфекции верхних дыхательных путей, вызванные вирусами.

■ Выявлено, что у детей с сохраняющимся пониженным уровнем ИФН- γ и повышенным уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови в возрасте 6 месяцев имело место хроническое течение цитомегаловирусной инфекции на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

■ Снижение продукции ИФН- γ свидетельствует о врожденном или приобретенном дефиците системы интерферонов и может рассматриваться как показание для длительной заместительной терапии интерферонами.

Литература/References:

1. Карпова А.Л., Нароган М.В., Карпов Н.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(1):10–18. [Karpova A.L., Narogan M.V., Karpov N.Yu. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment, and prevention. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017; 62(1):10–18. (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-10-18]
2. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Пятикова М.В. Роль полиморфизма гена интерферон- γ интерферонпродукции в патогенезе инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей раннего возраста. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(6):357–361. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Pyatikova M.V. The role of polymorphism of the interferon- γ gene and interferonoproduction in the pathogenesis of infection caused by herpes 6 type virus in children of early age. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika=Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2018; 63(6):357–361. (in Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-357-361>].
3. Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Федулкина В.А., Крстич М. Основные межклеточные взаимодействия при активации Т-клеток в отторжении почечного трансплантата. Альманах клинической медицины. 2014; 3:76–82. [Vatazin A.V., Zul'kar-naev A.B., Fedulkina V.A., Krstic M. Major intercellular interactions at the T cell activation in renal transplant rejection. Al'manakhoy Klinicheskoy Meditsiny=Almanac of Clinical Medicine. 2014; 3:76–82. (in Russ)].

4. Кравченко Л.В., Левкович М.А. Механизмы иммуносупрессии при частых острых респираторно-вирусных инфекциях у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017; 3(9):34–38. [Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Mechanisms of immunosuppression upon frequent acute viral respiratory infections in infants after neonatal cytomegalovirus infection. VICH-Infektsiya i Immunosupressii=HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2017; 3(9):34–38. (in Russ.)]
5. Сенников С.В., Куликова Е.В., Кнауэр Н.Ю., Хантакова Ю.Н. Молекулярно-клеточные механизмы, опосредуемые дендритными клетками, участвующие в индукции толерантности. Медицинская иммунология. 2017; 19(4):359–374. [Sennikov S.V., Kulikova E.V., Knauer N.Y., Khantakova Y.N. Molecular and cellular mechanisms mediated by dendritic cells involved in the induction of tolerance. Meditsinskaya Immunologiya=Medical Immunology. 2017; 19(4):359–374. (in Russ). DOI: [10.15789/1563-0625-2017-4-359-374](https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-359-374)]
6. Ярилин А.А. Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2010:752. [Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010:752. (in Russ)]
7. Кравченко Л.В. Роль нарушений активации Т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса. Инфекция и иммунитет. 2019; 9(2):288–294. [Kravchenko L.V. A role of impaired neonatal T cell activation upon late CMV detection. Infektsiya i Immunitet=Russian Journal of Infection and Immunity. 2019; 9(2):288–294. (in Russ). DOI: [10.15789/2220-7619-2019-2-288-294](https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-288-294)]
8. Сизякина Л.П., Харитонов М.В. Характеристика В2-лимфоцитов у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом суставной формы. Иммунология. 2017; 38(4):226–228. [Sizyakina L.P., Kharitonova M.V. Characteristics of B2 lymphocytes in patients with seropositive rheumatoid arthritis articular form. Immunologiya=Immunology. 2017; 38(4):226–228. (in Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-226-228>].
9. Berthelot J.M., Jamin C., Amrouche K. Regulatory B cells play a key role in immune system balance. Joint Bone Spine. 2013; 80(1):18–22.
10. Candando K.M., J.M. Lykken, T.F. Tedder. B10 cell regulation of health and disease. Immunol. Rev. 2014; 259(1):259–272.
11. Ройт А., Дж. Брософф, Д. Мейл. Иммунология. М.: Мир, 2000:593. [Royt A., J. Brossoff, D. Mail. Immunology. M.: Mir, 2000:593. (in Russ)].
12. Кушнарева М.В., Т.В. Виноградова, Е.С. Кешишян, В.В. Парфенов, В.Д. Кольцов, Г.С. Брагина. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 3:12–19. [Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Specific features of the immune status and interferon system of infants. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2016; 61(3):12–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>]

Статья поступила 22.06.2022

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

Лонгитудинальный мониторинг поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации на первом году жизни и оптимизация стратегии вакцинации

Е. О. Кочетова¹, В. Ф. Баликин², О. В. Шамшева¹, И. В. Полеско¹, В. Ф. Учайкин¹,
В. А. Конев¹, О. А. Майорова³, В. В. Белякова³, В. В. Горев⁴, Л. Б. Кононов⁴

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

²Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново

³ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва

Проведено клинико-лабораторное обследование 62 детей в возрасте 10–17 лет, вакцинированных против гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 месяцев) на первом году жизни строго по Национальному календарю профилактических прививок в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной вакциной. У большинства детей (58%) были выявлены показатели сероконверсии HBsAg — anti-HBs-антитела. Это указывает на факт длительно сохраняющегося Grund-иммунитета — через 10–17 лет после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме при отсутствии Booster-иммунизации (ревакцинации) в последующие возрастные периоды, включая детей с отягощенным преморбидным фоном (87,1% среди наблюдавшихся). Поскольку среди наблюдавшихся были дети с инвазивными медицинскими вмешательствами (50%), установленный факт отражает протективный эффект стандартной Grund-иммунизации даже у детей группы риска — с положительным парентеральным анамнезом. Вместе с тем, установлено, что после трехкратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни, среди 62 детей в возрасте 10–17 лет доля серонегативных составила 42%. Низкие уровни антител (10–100 МЕ/л) определялись в 43% случаев, высокие (100–1000 МЕ/л) — в 15% случаев. Ни у одного ребенка не определялся уровень антител, превышающий значение >1000 МЕ/л. Указанные результаты требуют разработки новых подходов к иммунизации детей против гепатита В с обязательной ревакцинацией в старшем возрасте.

Ключевые слова: HBV-инфекция, вакцинация, группы риска, дети

Longitudinal monitoring of post-vaccination immunity against hepatitis B in children after standard immunization in the first year of life and optimization of vaccination strategy

Е. О. Kochetova¹, V. F. Balikin², O. V. Shamsheva¹, I. V. Polesko¹, V. F. Uchaykin¹, V. A. Konev¹, O. A. Mayorova³,
V. V. Belyakova³, V. V. Gorev⁴, L. B. Kononov⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo

³O. K. Gavrilo Blood Center, Russian Federation, Moscow

⁴Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Russian Federation, Moscow

A clinical and laboratory examination of 62 children aged 10–17 years vaccinated against hepatitis B according to the standard scheme (0–1–6 months) in the first year of life strictly according to the National Calendar of preventive vaccinations in a standard dose (10 micrograms of recombinant HBsAg) with a monocomponent vaccine was carried out. The majority of children (58%) had indicators of seroconversion of HBsAg — anti-HBs-antibodies. This indicates the fact of long-lasting Grund immunity — 10–17 years after timely 3-fold immunization against hepatitis B according to the standard scheme at a standard dose (10 mcg of recombinant HBsAg in the first year of life in the absence of Wooster immunization (revaccination) in subsequent age periods, including children with a burdened premorbid background (87.1% among those observed). Since among those observed were children with invasive medical interventions (50%), the established fact reflects the protective effect of standard Grund immunization even in children at risk — with a positive parenteral history. At the same time, the total assessment of serological and molecular biological results found that after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life, out of 62 children aged 10–17 years, the proportion of seronegative was 42%. Low levels of antibodies (10–100 IU/l) were detected in 43% of cases, high (100–1000 IU/l) — in 15% of cases. No child had an antibody level exceeding >1000 IU/l. These results require the development of new approaches to immunization of children against hepatitis B with mandatory revaccination at an older age.

Keywords: HBV infection, vaccination, risk groups, children

Для цитирования: Кочетова Е.О., В.Ф. Баликин, О.В. Шамшева, И.В. Полеско, В.Ф. Учайкин, В.А. Конев, О.А. Майорова, В.В. Белякова, В.В. Горев, Л.Б. Кононов. Лонгитудинальный мониторинг поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей после стандартной иммунизации на первом году жизни и оптимизация стратегии вакцинации. Детские инфекции. 2022; 21(3): 33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-33-38

For citation: Kochetova E.O., V.F. Balikin, O.V. Shamsheva, I.V. Polesko, V.F. Uchaykin, V.A. Konev, O.A. Mayorova, V.V. Belyakova, V.V. Gorev, L.B. Kononov. Longitudinal monitoring of post-vaccination immunity against hepatitis B in children after standard immunization in the first year of life and optimization of vaccination strategy. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-33-38

Информация об авторах:

Кочетова Екатерина Олеговна (Е. Kochetova), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; katerina.v1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1657-6429>

Баликин Владимир Федорович (V. Balikin, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и эпидемиологии имени профессора С.Д. Носова, Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия; balikin-vladimir@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7411-863X>

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

Полеско Ирина Васильевна (I. Polesko, MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; irinapolesko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6041-717X>
Учайкин Василий Федорович (V. Uchaykin, MD, Professor), академик РАН, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; uchaykin@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2027-1513>
Конов Владимир Александрович (V. Konev, PhD, Associate Professor), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; konev60@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1566-1771>
Майорова Ольга Андреевна (O. Mayorova, MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; главный врач ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, Россия; olgamai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-7122>
Белякова Вера Владимировна (V. Belyakova, PhD, Associate Professor), к.б.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, зав. Централизованной клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, Россия; BelyakovaVV@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8954-1281>
Горев Валерий Викторович (V. Gorev, PhD), к.м.н., главный врач ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; vvaler@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>
Кононов Леонид Борисович (L. Kononov, PhD), к.м.н., заведующий отделением микрохирургии глаза, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Россия; LKononov@morozdgb.ru

Проводимая более 25 лет сплошная активная иммунизация против гепатита В детей и взрослых, включенная в Национальный календарь профилактических прививок в нашей стране, как основная мера профилактики, показала выраженный эпидемиологический, профилактический и социальный эффекты на уровне всей популяции населения. Так, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, снизилась доля острого вирусного гепатита В (далее — ОГВ) в структуре острых вирусных гепатитов (с 16% в 2012 г. до 13% в 2021 г.) и заболеваемость ОГВ в 7,2 раза (с 2,22 в 2012 г. до 0,31 в 2021 г. на 100 тыс. населения). В 2021 году в Российской Федерации было вакцинировано против гепатита В 2,29 млн человек (в 2020 г. — 2,15 млн), в том числе 1,43 млн детей. Охват своевременной вакцинацией против гепатита В детей возрасте 12 мес. в 2021 году составил 96,89 % (в 2020 г. — 96,72 %) [1]. В стране полностью нивелированы злокачественные формы ОГВ с субмассивным и массивным некрозом печени, не регистрируется вертикальная трансмиссия HBV-инфекции.

Тотальному снижению показателей инцидентности острого гепатита В во всех регионах России также способствовали противоэпидемические мероприятия, направленные против гемоконтактных инфекций, проводимые в течение многих лет: стратегия дискриминации медицинского инструментария многократного пользования; строгий инфекционный контроль службы крови и трансплантологии с использованием детекции инфекционных маркеров ультра чувствительными серологическими и молекулярно-генетическими методами; инфекционный контроль в медицинских организациях за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи; изменение стратегии инвазивных медицинских вмешательств и др. [2].

Вместе с тем HBV-инфекция до настоящего времени не стала управляемой и представляет серьезную проблему здравоохранения. Так, продолжает регистрироваться высокий уровень заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов, при этом доля хронического гепатита В (далее — ХГВ) снизилась лишь с 38,0% в 1999 г. до 21,36% в 2020 году. В 2021 г. зарегистрировано 6 552 случая ХГВ, что составило 4,47 случая на 100 тыс. населения (2020 г. — 4,36 случая на 100 тыс.), из них у детей до 17 лет — 17 случаев (0,25 % от числа всех ХГВ) [1]. Это отражает тот факт, что темпы снижения ХГВ крайне низкие, инцидентность и показатели превалентности стабилизировались, и не имеют тенденции к снижению вследствие трудности элиминации HBV, даже на фоне лечения нуклеозидными ингибиторами (ламивудин, энтекавир, эмтрицитабин, тенофовир, вимлиди,

булевириды и др.), особенно при хронических и персистирующих формах инфекции по типу «носительства HBsAg» за счет формирования в ядре и протоплазме инфицированных гепатоцитов ковалентно-замкнутой кольцевидной ДНК [3]. Кроме того, в связи с проводимой в нашей стране более четверти века обязательной сплошной иммунизации против гепатита В детского и взрослого населения по Национальному календарю профилактических прививок, у врачей сформировалось снижение клинической и эпидемиологической настороженности в отношении HBV-инфекции, особенно в первичном звене здравоохранения, что привело к учащению случаев диагностики болезни на поздних стадиях с формированием продвинутых форм фиброза печени. Снизилась клинико-эпидемиологическая настороженность в отношении вертикальной HBV-трансмиссии у неонатологов и гинекологов женских консультаций (не собирается эпидемиологический анамнез в отношении HBV-инфекции, включая не только парентеральный анамнез, но и сексуальную трансмиссию); при иммунизации новорожденных практически не используется гепатект/неогепатект; нет наблюдения за детьми, рожденными с риском гемоконтактных инфекций, в том числе HBV-инфекции [4, 5, 6].

Особенно пораженными в настоящее время остаются маргинальные группы подросткового населения — потребители психоактивных веществ и, прежде всего, потребители инъекционных наркотиков, включая формы варе и др. Особую значимость HBV-инфекция имеет на фоне сохранения и тренда роста глобальной пандемии ВИЧ-инфекции с вовлечением возрастных групп подросткового периода с ростом числа случаев микст-форм (ВИЧ + ХГВ; ВИЧ + ХГС + ХГВ). HBV-инфицированию так же способствует отмечающийся рост в генеративной популяции населения лиц с инфекциями, передающихся половым путем.

Следует особо подчеркнуть, что маргинальные группы являются подростками и лицами репродуктивного возраста, что имеет первостепенное значение для вертикальной трансмиссии HBV-инфекции [7].

Тревожной тенденцией является нарастание доли лиц молодого возраста, особенно подростков, потребляющих психоактивные вещества (ПАВ) — особенно наркотические средства, а также вейпы, снюсы и др.; выполняющих татуировки и пирсинг, а также лиц, пребывающих в пенитенциарной системе в связи с отмечающимся ростом подростковой преступности. Рост инвазивных вмешательств среди населения (косметические, стоматологические и др.) также актуализирует проблему HBV-инфекции. Особенно тревожным является тренд роста HBsAg-позитивных лиц среди под-

ростков и в группах репродуктивного возраста, а самым значимым — вертикальная HBV-трансмиссия [8].

Кроме того, все большую значимость стали приобретать ранние сексуальные отношения среди подростков, ЛГБТ-ориентация, чему способствует агрессивная секс-пропаганда и пропаганда боди-арт (пирсинг, художественный татуаж) в интернете, ориентированные на эти возрастные контингенты. Именно подростки являются группой высокого социального риска по HBV-инфекции. Среди этого контингента высок удельный вес и отмечается прогрессирующий рост HBV-ассоциированных, а в ряде случаев HBV-индикаторных инфекций — папилломавирусной инфекции, инфекции Эпштейна-Барр, герпетической инфекции с эрозивными процессами и др.

В современных условиях большое значение с нарастающими трендами имеет импортируемая HBV-инфекция среди мигрантов и их детей [9].

Вместе с тем, нельзя недооценивать подростков — студентов медицинских колледжей как группу высокого профессионального риска HBV-инфицирования в условиях снижения клинической и эпидемиологической настороженности в отношении HBV-инфекции [10].

Кроме того, растет число детей и подростков с молекулярно-таргетной терапией моноклональными антителами (лимфопролиферативные, аутоиммунные болезни и др.), приводящей к реактивации перинатальной HBV-инфекции [11].

Некоторое значение в сохранении HBV-инфекции среди детей и подростков имеет сохраняющееся антипрививочное лобби и распространяемые мифы с акцентом на ассоциацию иммунизации против гепатита В и физиологической, особенно пролонгированного типа, желтухи новорожденных.

Указанные факты показывают, что в современных условиях самым приоритетным направлением становится иммунизация детей с периода новорожденности на протяжении всего периода детства, оценка ее эффективности и на основе этого разработка оптимизации вакцинации против гепатита В у детей и подростков. Именно «Оптимизация национального календаря прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям на основе данных доказательной медицины» является первостепенным и ведущим трендом в основных направлениях «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» (Распоряжение Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года).

Цель исследования: изучение эффективности иммунизации против гепатита В на первом году жизни при отсутствии ревакцинации в последующие возрастные периоды по мониторингу уровня anti-HBs антител у детей в возрасте до 18 лет и обоснование необходимости дифференцированного подхода к стратегии ревакцинации.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» в отделении микрохирургии глаза; ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы»; ООО Центр вакцинопрофилактики «Диавакс».

Под наблюдением находились 62 ребенка в возрасте 10–17 лет 11 мес., вакцинированные против гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 месяцев) на первом году жизни

строго по Национальному календарю профилактических прививок в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной вакциной; исключены из наблюдения дети с иммунизацией, выполненной в отсроченные периоды по различным причинам, и иммунизированные по другим схемам. С целью оценки длительности сохранения поствакцинального иммунитета после Grund-иммунизации на первом году жизни из исследования исключены дети, у которых проводилась ревакцинация (Booster-иммунизация). Из наблюдения также исключены дети, в анамнезе у которых выявлен риск гемоконтактного инфицирования, включая скрытое инфицирование в виде «остаточного риска» при применении короткоживущих компонентов крови в условиях пребывания в медицинских учреждениях; дети, у которых использовались схемы экстренной иммунизации (0–1–2–12 мес.; 0–7–21 день), а также дети, у которых при иммунизации использовали «Гепатект», «Неогепатект» или «Антигеп».

Наблюдавшиеся 62 ребенка в возрасте от 10 до 17 лет 11 мес. (мальчиков было 38; девочек — 24) разделены на 2 сравниваемые группы: с 10 до 14 лет — 30 детей (дети препубертатного возраста), из них девочек было 12, мальчиков — 18; с 14 до 18 лет — 32 человека (дети препубертатного периода), из них подростков женского пола было 13, мужского пола — 19. Структурирование материала и дизайн исследования обусловлены двумя обстоятельствами. Дети препубертатного и пубертатного возраста, имеют разную гормональную регуляцию иммунного ответа, с развитием в пубертатный период транзиторной иммуносупрессии вплоть до иммунного Wasting-синдрома. Кроме того, именно подростки являются группой высокого социального риска по HBV-инфекции в связи с нарастанием доли детей этого возраста с татуировками, пирсингом, сексуальными отношениями и т.д.

Среди наблюдавшихся детей большинство имели отягощенный преморбидный фон. У 54 детей (87,1%) имела место патология глаз, в т.ч. болезни глаз (28), травматическое повреждение глаз (26). У 32 детей (51,6%) отмечались другие сопутствующие болезни, в т.ч. нервной системы (7), аллергические заболевания (15), заболевания костно-мышечной системы (1), болезни органов дыхания (2), болезни органов пищеварения (5), болезни мочевыделительной системы (2). У 31 ребенка (50,0%) имел место отягощенный перинатальный анамнез, а именно хирургические операции на глазах (25); операции в анамнезе (аппендэктомия (2), хирургическое лечение паховой грыжи (1), операция по поводу врожденного порока сердца (2), шунтирование барабанной перепонки (1). Только 8 детей, которые в последующем оказались практически здоровыми, пребывали в отделении с провизорной целью на предмет обследования в отношении патологии глаз.

Обследование всех пациентов включало в себя: сбор и изучение анамнеза, сведения о профилактических прививках, учет места жительства, клинический осмотр, забор крови, а также лабораторные (серологические, молекулярно-биологические) методы исследования. Всем детям проводили следующие исследования: клинический анализ крови; биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, мочевина, креатинин, общий билирубин, конъюгированный билирубин, неконъюгированный билирубин). Проводились исследования методом ELISA (ИФА): антиген (P24) и антитела (anti-HIV1,2) к антигенам HIV-1, HIV-2; anti-HCV; HBsAg и

суммарные антитела к *Treponema pallidum*. В лаборатории ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова» дополнительно проводились исследования: anti-HBcor и anti-HBs методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе ARCHITECT. Молекулярно-биологическими методами (PCR — Polymerase Chain Reaction — полимеразная цепная реакция — ПЦР), Транскрипционно-опосредованная амплификация (Transcription-mediated amplification — TMA) исследовали DNA HBV, RNA HCV, RNA HIV-1 и HIV-2.

Статистическая обработка проведена с помощью языка программирования Python v3.8. Для количественных показателей определялся характер распределения (с помощью теста Шапиро-Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный, 95% доверительный интервал (ДИ), минимальное и максимальное значения. Для ряда количественных показателей, связанных с иммунным ответом, рассчитаны геометрические средние и геометрическое стандартное отклонение, а также 95% доверительный интервал геометрических средних. Для категориальных и качественных признаков определялась доля и абсолютное количество значений. Сравнительный анализ для нормального распределенных количественных признаков проводился на основании t-теста Уэлча (2 группы) или ANOVA (более 2-х групп) с последующим попарным сравнением групп; для ненормально распределенных количественных признаков — с помощью U-критерия Манна-Уитни (2 группы) или критерия Краскела-Уоллиса (более 2-х групп). Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием точного теста Фишера. Уровень значимости при проведении сравнительного и регрессионного анализа соответствует 0,05.

Результаты и их обсуждение

У всех детей, независимо от отягощенного преморбидного фона, отсутствовали клинико-лабораторные и инструментальные признаки поражения печени; в сыворотке крови отсутствовали подтверждающие серологические и молекулярно-генетические маркеры HBV-инфицирования — HBsAg и anti-HBcor, DNA HBV. У большинства детей (58%) были выявлены показатели сероконверсии HBsAg — anti-HBs-антитела. Это указывает на факт длительно сохраняющегося Grund-иммунитета — через 10–17 лет после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) на первом году жизни при отсутствии Booster-иммунизации (ревакцинации) в последующие возрастные периоды. Кроме того, установленный факт отражает протективный эффект стандартной Grund-иммунизации даже у детей с положительным парентеральным анамнезом. Установлено, что после трехкратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни доля серонегативных лиц составила 42% из 62 детей в возрасте 10–17 лет (табл. 1). Низкие уровни антител (10–100 МЕ/л) определялись в 43% случаев, высокие (100–1000 МЕ/л) — в 15% случаев. Ни у одного ребенка не определялся уровень антител, превышающий значение >1000 МЕ/л (табл. 1).

Как следует из представленных в таблице 1 результатов, отмечался высокий удельный вес детей (53 из 62 наблюдавшихся — 85,5%), имеющих показатели anti-HBs антител на низком и неопределяемом уровнях, причем почти у половины обследуемых — у 26 детей (49,1%) в сыворотке крови показатели антител практически не выявлялись (ниже 10 МЕ/л).

Полученные результаты коррелируют с высоким удельным весом в когорте наблюдаемых детей (54 ребенка из 62 — 87,1%) с отягощенным преморбидным фоном, что отражает иммунокомпрометированность указанной группы детей. Полученные результаты указывают на необходимость ревакцинации детей в возрасте 10 лет и старше. Еще более тревожным следует расценивать факт отсутствия детей с уровнем anti-HBs более 1000 МЕ/л, что позволяет с большой долей вероятности считать детей старше 10 лет группой высокого риска по инфицированию при поступлении в организм значительных доз HBV. Это особенно актуально для подростков, так как в пубертатный период риски инфицирования резко возрастают. Репрезентативность полученных результатов показывают 95% значения доверительного интервала CI (ДИ), представленные в таблице 1.

Сравнительное сопоставление количественных показателей гуморального иммунного ответа на вакцинацию против HBV-инфекции после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе на первом году жизни выявило ряд закономерностей, имеющих существенные различия в сравниваемых возрастных группах (табл. 2 и табл. 3).

Как показывает сравнительный анализ полученных результатов, представленных в таблицах 2 и 3, показатели гуморального иммунного ответа на вакцинацию против HBV-инфекции достоверно значимо различались в зависимости от возраста детей. Так, доля серонегативных лиц (уровни anti-HBs менее 10 МЕ/л) среди детей в группах 10–13 лет 11 мес. и 14–17 лет 11 мес. составила 37% и 47% соответственно ($p < 0,05$); низкие уровни anti-HBs (10–100 МЕ/л) определялись в 43% и 44% соответственно ($p < 0,05$); доля лиц с высоким уровнем anti-HBs составила 20% и 9%, соответственно ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют констатировать факт нарастания доли незащищенных от HBV-инфекции детей по мере взросления. Так, если удельный вес детей группы риска по HBV-инфицированию в возрасте 10–13 лет 11 мес. составляет 80%, то в возрастной группе 14–17 лет 11 мес. — 91% ($p < 0,05$). Следует особо подчеркнуть, что даже уровень anti-HBs 100–1000 МЕ/л при массивном инфицировании далеко не всегда защитит от HBV-инфекции, что наиболее значимо для подростков из групп высокого риска инфицирования (потребление ПАВ, выполняющих тату, пирсинг, имеющих сексуальные отношения, находящиеся/находившиеся в пенитенциарной системе и др.). Именно поэтому факт отсутствия детей-подростков с супер-протективным уровнем anti-HBs антител (более 1000 МЕ/л) является крайне тревожным и диктует объективную необходимость Booster-иммунизации детей старше 14 лет из группы высокого риска по HBV-инфицированию (высокая вероятность поступления в организм значительных доз HBV-вируса у этих подростков) высокими дозами вакцины или по усиленным схемам с одной стороны, а с другой — у детей пубертатного возраста необходимы контроль формирования иммунитета после ревакцинации и мониторинг HBV-инфекционного статуса.

Полученные данные статистически достоверны, что представлено в таблице 4.

Анализ материала, представленного в таблице 4 показывает, что доля серонегативных лиц (уровень anti-HBs антител менее 10 МЕ/л) с увеличением возраста ребенка достоверно нарастает и составляет в возрасте 10–13 лет 11 мес. 37%, а в возрасте 14–17 лет 11 мес. — 47%, что верифици-

Таблица 1. Показатели значений anti-HBs у детей в возрасте 10–17 лет 11 мес. после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни (n = 62)
Table 1. Indicators of anti-HBs values in children aged 10–17 years after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life (n = 62)

Уровни anti-HBs антител (МЕ/л)	Абс.	%	Средние значения anti-HBs антител	CI 95%
< 10 МЕ/л	26	42	1,26 ± 10,8	0,484–3,30
10–100 МЕ/л	27	43	28,3 ± 1,73	22,8–35,2
100–1000 МЕ/л	9	15	158,0 ± 1,27	132,0–189,0
> 1000 МЕ/л	0	0	—	—
Всего	62	100	9,87 ± 11,3	5,33–18,3

Таблица 2. Показатели значений anti-HBs у детей в возрасте 10–13 лет 11 мес. после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни (n = 30)
Table 2. Indicators of anti-HBs values in children aged 10–13 years after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life (n = 30)

Уровень anti-HBs антител, МЕ/л	Абс.	%	Средние значения anti-HBs антител	CI 95%
< 10	11	37	1,09 ± 12,2	0,203–5,87
10–100	13	43	24,8 ± 1,92	16,7–36,8
100–1000	6	20	160,0 ± 1,29	122,0–209,0
> 1000	0	0	—	—
Всего	30	100	11,4 ± 11,9	4,53–28,9

Таблица 3. Показатели значений anti-HBs у детей в возрасте 14–17 лет 11 мес. после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни (n = 32)
Table 3. Indicators of anti-HBs values in children aged 14–17 years 11 months. after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life (n = 32)

Уровень anti-HBs антител, МЕ/л	Абс.	%	Средние значения anti-HBs антител	CI 95%
< 10	15	47	1,41 ± 10,6	0,381–5,21
10–100	14	44	32,1 ± 1,52	25,3–40,9
100–1000	3	9	155,0 ± 1,27	85,3–280,0
> 1000	0	0	—	—
Всего	32	100	8,59 ± 11,1	3,61–20,4

руют значения критерия Пирсона Хи-квадрат. Достоверно на высоких значениях в сравниваемых возрастных группах детей сохраняется доля лиц с низким уровнем anti-HBs антител (10–100 МЕ/л) — 43% и 44% соответственно. Напротив, доля детей с протективным уровнем anti-HBs антител (100–1000 МЕ/л) в возрастной группе 14–17 лет 11 мес. достоверно ниже, более чем в 2 раза, в сравнении с группой детей в возрасте 10–13 лет 11 мес. — 9% и 20% соответственно (точный тест Фишера 0,482).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у детей в возрасте 10–17 лет 11 мес. после законченного курса своевременно выполненной 3-х кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) на первом году жизни при отсутствии Booster-иммунизации (ревак-

цинации) в последующие возрастные периоды не было выявлено ни одного случая инфицирования ВГВ, включая группу детей с отягощенным парентеральным анамнезом. Установленный факт отражает протективный эффект стандартной Grund-иммунизации даже у детей с положительным парентеральным анамнезом.

Установлен высокий удельный вес детей в возрасте старше 10 лет (53 из 62 наблюдавшихся — 85,5%), имеющих показатели anti-HBs антител на низком уровне — ниже 100 МЕ/л, причем из них почти у половины обследуемых — у 26 детей (49,1%) показатели антител были практически на не определяемом уровне — ниже 10 МЕ/л. Полученные результаты коррелировали с высоким удельным весом (54 ребенка из 62 наблюдавшихся — 87,1%) в когорте обследуемых детей с отягощенным преморбидным фоном, которые, вероятно, являлись иммунокомпрометированными. Установленные факты позволяют, с большой долей вероятности, считать де-

Таблица 4. Сравнительные показатели значений anti-HBs у детей в зависимости от возраста после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни (n = 62)
Table 4. Comparative indicators of anti-HBs values in children depending on age after triple immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life (n = 62)

Уровень anti-HBs антител (МЕ/л)	Дети 10–13 лет 11 мес. (n = 30)	Дети 14–17 лет 11 мес. (n = 32)	Значимость различий (p)
< 10	11 (37%)	15 (47%)	p1 – 0,710*
10–100	13 (43%)	14 (44%)	p1 – 0,868*
100–1000	6 (20%)	3 (9%)	p1 – 0,482**
> 1000	0 (0%)	0 (0%)	—

* — использован критерий Хи-квадрат Пирсона, ** — использован точный тест Фишера

тей старше 10 лет группой высокого риска по HBV-инфицированию и требующих обязательной Booster-иммунизации.

Сравнительное сопоставление количественных показателей гуморального иммунного ответа на вакцинацию против HBV-инфекции после своевременно выполненной 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме в стандартной дозе на первом году жизни в сравниваемых возрастных группах выявило закономерность роста доли незащищенных от HBV-инфекции детей по мере роста ребенка. Доля серонегативных лиц (уровень anti-HBs антител менее 10 МЕ/л) с увеличением возраста ребенка достоверно нарастает и составляет в возрасте 10–13 лет 11 мес. 37%, а в возрасте 14–17 лет 11 мес. — 47%. Удельный вес детей с протективным уровнем anti-HBs антител (100–1000 МЕ/л) снижается — в возрастной группе 14–17 лет 11 мес. достоверно ниже, более чем в 2 раза, в сравнении с группой детей в возрасте 10–13 лет 11 мес. — 9% и 20% соответственно.

Дети в возрасте старше 10 лет, вакцинированные против гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 месяцев) на первом году жизни по Национальному календарю профилактических прививок в стандартной дозе (10 мкг рекомбинантного HBsAg) монокомпонентной вакциной, требуют изменения стратегии иммунизации с дифференцированным подходом к ревакцинации. Все дети в возрасте от 10 до 13 лет 11 мес. требуют однократной Booster-иммунизации в стандартных дозах. Дети с отягощенным преморбидным фоном требуют контроля выработки антител и, если будет установлен уровень anti-HBs ниже протективного, необходима повторная Booster-иммунизация. Детям в возрасте 14–17 лет 11 мес., особенно из группы лиц с молекулярно-таргетной терапией моноклональными антителами (лимфопротеративные, аутоиммунные болезни и др.), требующим выработки высокого уровня anti-HBs (100–1000 МЕ/л) для защиты организма при попадании значительных доз HBV-вируса, а также подросткам из групп высокого риска HBV-инфицирования необходима Booster-иммунизация высокими дозами вакцины или по усиленным схемам ревакцинации, также контроль формирования иммунитета после ревакцинации.

Литература/References:

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022:340.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022:340. (In Russ.)]
- Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4. [On approval of sanitary rules and norms of SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases»: Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 4 dated 28.01.2021 (In Russ.)]
- Shi Y., Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ*. 2020 Sep 1; 370:m2200.
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012; 30:2212–9.
- Yuan Q, Wang F, Zheng H, Zhang G, Miao N, Sun X, Woodring J, Chan P, Cui F. Hepatitis B vaccination coverage among health care workers in China. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0216598.
- Горячева Л.Г., Венцловайте Н.Д., Грешнякова В.А. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы. Детские инфекции. 2021. 20(4):99–107.
[Goryacheva L.G., Venclovaite N.D., Greshnyakova V.A. Viral hepatitis in children: the state and prospects of solving the problem. *Det-skie Infektsii=Children's Infections*. 2021. 20(4):99–107. (In Russ) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41>]
- Liu JF, Chen TY, Zhao YR Vertical transmission of hepatitis B virus: propositions and future directions. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Oct 11; 134(23):2825–2831.
- Chen Q, Liu J, He Y, Yang L, Luo H, Wang Y, Zhang X, Li N. Prevalence of HBsAg among reproductive age couples in Chongqing: A population-based, cross-sectional study. *PLoS One*. 2021, Nov 15; 16(11):e0260028.
- Алсалих Н.Д., Сычев Д.А., Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Распространенность серологических маркеров вирусных гепатитов среди трудовых мигрантов, прибывающих в Российскую Федерацию. Журнал инфектологии. 2017; 9(2): 80–85.
[Alsaliikh N.D., Sychev D.A., Potemkin I.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Prevalence of serological markers of viral hepatitis among migrant workers arriving in the Russian Federation. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2017; 9(2):80–85. (In Russ)]
- Stefanati A, Bolognesi N, Sandri F, Dini G, Massa E, Montecucco A, Lupi S, Gabutti G. Long-term persistency of hepatitis B immunity: an observational cross-sectional study on medical students and resident doctors. *J Prev Med Hyg*. 2019 Sep 30; 60(3):E184-E190.
- Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013; 31:2765–72.

Статья поступила 24.03.2022

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

Парвовирусная В19 инфекция: лекция

Т. М. ЧЕРНОВА, В. Н. ТИМЧЕНКО, Е. Б. ПАВЛОВА, Е. В. БАРАКИНА, М. Д. СУББОТИНА

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Парвовирусная В19 инфекция наиболее известна как инфекционная эритема. Однако инфицирование парвовирусом В19 может приводить к поражению различных органов и систем, развитию тяжелых осложнений вплоть до летального исхода. Наибольшую опасность инфекция представляет для лиц с иммунодефицитом и гематологическими заболеваниями. Серьезные последствия возможны при внутриутробном инфицировании плода. Знание об особенностях возбудителя, патогенеза болезни, многообразии клинических проявлений позволит врачам избежать диагностических ошибок и оказать пациенту своевременную медицинскую помощь.

Ключевые слова: парвовирусная В19 инфекция, клиника, лечение, врожденная парвовирусная В19 инфекция

Parvovirus B19 infection: lecture

T. M. Chernova, V. N. Timchenko, E. B. Pavlova, E. V. Baracina, M. D. Subbotina

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

Parvovirus B19 infection is best known as erythema infectiosum. However, infection with parvovirus B19 can lead to damage to various organs and systems, the development of severe complications up to death. The infection is most dangerous for people with immunodeficiency and hematological diseases. Serious consequences are possible with intrauterine infection of the fetus. Knowledge about the characteristics of the pathogen, the pathogenesis of the disease, the variety of clinical manifestations will allow the doctor to avoid diagnostic errors and provide the patient with timely medical care.

Keywords: parvovirus B19, clinic, treatment, congenital parvovirus infection

Для цитирования: Чернова Т.М., В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, Е. В. Баракина, М. Д. Субботина. Парвовирусная В19 инфекция: лекция. Детские инфекции. 2022; 21(3): 39-46. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-39-46

For citation: Chernova T.M., V. N. Timchenko, E. B. Pavlova, E. V. Baracina, M. D. Subbotina. Parvovirus B19 infection: lecture. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(3): 39-46. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-39-46

Информация об авторах:

Чернова Татьяна Маратовна (Chernova T., PhD), к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; t-chernova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4845-3757>

Тимченко Владимир Николаевич (Timchenko V., MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; timchenko22081953@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>

Павлова Елена Борисовна (Pavlova E., PhD), к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; pavlova.elena.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7596-1004>

Баракина Елена Владимировна (Barakina E., PhD), к.м.н., ассистент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; elenabarakina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2128-6883>

Субботина Мария Дмитриевна (Subbotina M., PhD), к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; m.03@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8748-7146>

Инфекционная эритема как самостоятельная нозологическая форма парвовирусной В19 инфекции описана в 1886 г. немецким педиатром А. Tschamer, а в начале XX века она получила название «пятая болезнь», как одно из шести классических детских заболеваний, сопровождающихся сыпью.

В 1975 г. Yvonne Cossart, при исследовании сыворотки доноров крови на HBs-антиген в образце №19 набора В, выявила парвовирусоподобный антиген [1]. В 1981 г. G.R. Serjeant et al. обнаружили подобный агент с нарастанием титра специфических антител у детей с апластическим кризом при серповидно-клеточной анемии [2]. Позже (1983 г.) специфические антитела к парвовирусу В19 были выявлены у школьников с инфекционной эритемой и больных артритом. В 1985 г. возбудитель был официально отнесен к семейству парвовирусов (от лат. parvo — мелкий), а в 2013 г. — к роду *Erythroparvovirus* и получил название *Primate erythroparvovirus*.

В 1984 г. появились сообщения о возможности внутриутробного инфицирования парвовирусом В19, приводящего к развитию водянки плода и его гибели. В 1987 г. у больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом выявили хроническую парвовирусную В19 инфекцию, сопровождавшуюся длительной анемией.

В настоящее время в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра выделяют:

B08.3 — эритема инфекционная (пятая болезнь);

B34.3 — парвовирусная инфекция неуточненная;

B97.6 — парвовирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

Этиология. Парвовирус В19 относится к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae* и в настоящее время является единственным представителем рода *Erythrovirus*. Это мелкий (20—25 нм в диаметре) ДНК-содержащий вирус, не имеющий липидной оболочки. Геном парвовируса В19 представляет собой одностратную ДНК, состоящую примерно из 5500 нуклеотидов и кодирующую три белка — неструктурный белок NS-1 и два капсидных белка VP1 и VP2 [3]. VP2 является основным белком капсида (95%) и содержит рецептор- и корецепторсвязывающие домены, а также домены самоорганизации, которые приводят к образованию высокостабильных частиц. Оригинальный домен фосфолипазы А2 белка VP1 необходим для проникновения вируса в клетку. Существует 3 генотипа вируса: 1, 2 и 3 (3а и 3b штаммы). В настоящее время в мире 91,5% заболеваний обусловлено генотипом 1, 8,5% — генотипом 3 [4].

Парвовирусы В19 генотипа 2 циркулировали в Северной Европе и исчезли после 1973 г. [5].

Вирус размножается только в культуре клеток эритробластов в присутствии эритропоэтина. Устойчив во внешней среде, чрезвычайно устойчив к термической обработке и обработке детергентами, которая, как правило, используется для вирусной инактивации в компонентах крови [6].

Эпидемиология. Источником инфекции является больной человек, который становится заразен за 24–48 ч до появления первых симптомов и перестает быть заразным с момента появления сыпи [7]. Механизмы передачи: капельный, гемоконтактный, контактный. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный, гемоконтактный (при переливании гемоконцентратов), трансплантационный (при пересадке органов и костного мозга), трансплацентарный.

Индекс контагиозности составляет от 15 до 30 %. Дети до 1 года редко болеют за счет наличия трансплацентарного иммунитета. Преимущественно страдают дети дошкольного возраста [8]. Частота серологических маркеров возрастает от 2–10% у детей 1–5 лет, до 40–60% у лиц молодого и среднего возраста и до 85% в старшей возрастной группе [9]. Среди женщин репродуктивного возраста около 40% серонегативны и составляют группу риска по инфицированию во время беременности [10].

Парвовирусная В19 инфекция распространена повсеместно. Спорадические случаи заболевания регистрируются круглогодично, но наблюдаются сезонные вспышки в конце зимы, весной и в начале лета. В детских дошкольных и школьных учреждениях регистрируются очаги, где поражаются от 40 до 60% детей. Вспышки нередко имеют затяжной характер, продолжаясь в течение нескольких месяцев.

После перенесенного заболевания сохраняется пожизненный иммунитет.

Патогенез. Возбудитель попадает в организм человека через слизистые оболочки, затем проникает в кровь, далее в костный мозг. Парвовирус В19 обладает высоким сродством к клеткам-предшественникам эритроцитов (проэритробластам), которое обусловлено присутствием на их поверхности Р-антигена (глобозид). Благодаря корецептору $\alpha 5 \beta 1$ -интегрину и ДНК-связывающему белку Ku80, возбудитель путем эндоцитоза проникает внутрь клетки [11]. NS-1 активирует многочисленные клеточные факторы транскрипции, вирус начинает активно реплицироваться и производить полные вирионы. После проникновения в клетку, возбудитель запускает механизмы цитотоксического повреждения, приводящего к гибели клетки путем апоптоза [5]. Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов и ретикулоцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. Кроме того, ДНК парвовируса В19 может активировать Toll-подобный рецептор 9 (TLR9) в эритроидных клетках, что приводит к ингибированию их роста. У людей с нормальным им-

мунитетом отмечается небольшое, клинически малозаметное снижение продукции эритроцитов, в то время как у больных с железодефицитной и гемолитической (серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз, талассемия и др.) анемией возникает транзиторный апластический криз, который является результатом внезапного нарушения (остановки) эритропоэза.

Р-антиген (глобозид) обнаружен также на поверхности эритробластов, мегакариоцитов, клеток эндотелия, трофобласта, печени плода и миокарда генеза [3]. Заболевание может сопровождаться тромбоцитопенией центрального (подавление мегакариоцитопоэза в костном мозге) и периферического (образование антител к тромбоцитам с последующей чрезмерной гибелью тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе) происхождения. Инфицирование парвовирусом В19 может привести к развитию острого гепатита и острого миокардита, что обусловлено экспрессией Р-антигена гепатоцитами и кардиомиоцитами. Механизм поражения гепатоцитов и кардиомиоцитов недостаточно изучен. Предполагается, что возбудитель может оказывать как прямое повреждающее действие на клетки, так и иммуноопосредованное воздействие [12,13]. Кроме того, установлена способность вируса реплицироваться в клетках эндотелия коронарных сосудов [14]. Как следствие, развивается спазм и тромбоз коронарной артерии, ишемия миокарда и нарушение функции сердечно-сосудистой системы в целом.

Виремия, как правило, развивается через 7 дней после инокуляции вируса и сохраняется на высоком уровне в большинстве случаев менее 1 нед. У иммунокомпетентных лиц течение острой инфекции контролируется нейтрализующими антителами. На 10–12 день после заражения (2–3 день после начала клинических проявлений острой инфекции), в сыворотке крови регистрируются специфические IgM, уровень которых достигает максимального к 21–24 дню. Персистенция IgM продолжается 2–3 месяца, в отдельных случаях до 6 месяцев. Иммуноглобулины класса G определяются в крови на 24–28 день инфицирования (через 7 дней после появления первых клинических проявлений) и сохраняются в сыворотке крови в течение нескольких лет или пожизненно, реагируя повышением титра на повторное внедрение вируса [10].

Для больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом характерно развитие хронической инфекции из-за неспособности иммунной системы к выработке достаточного количества нейтрализующих антител. Для этой группы больных характерны постоянная виремия и обнаружение вирусной ДНК в костномозговых клетках. Также персистирование вирусной ДНК в периферической крови и ткани костного мозга описано у иммунокомпетентных лиц в течение нескольких лет после первичной инфекции [15].

Иммунопатологические процессы во время или после инфекции могут вызвать или усугубить аутоиммунные заболевания [16]. Установлено, что парвовирус В19 вызывает поликлональную стимуляцию иммунной систе-

мы с продукцией различных аутоантител, включая антиядерные. Кроме того, молекулярная мимикрия вирусных эпитопов клеточными аутоантигенами может приводить к продукции аутоантител и развитию аутоиммунных реакций. Было показано, что антитела IgG к белкам парвовируса В19 перекрестно реагируют с различными известными аутоантигенами человека, включая коллаген II, кератин, рецептор ангиотензина II типа 1, основной белок миелина, кардиолипин. В остром периоде инфекции наблюдаются высокие уровни провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, гамма-интерферона и фактора некроза опухоли- α . После острой инфекции наблюдается длительная активация вирус-специфических CD8⁺ лимфоцитов.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 4–14 сут, но может удлиняться до 20 сут. Инфекционная эритема является наиболее частой клинической формой парвовирусной В19 инфекции [7, 17, 18, 19]. Начальный период в большинстве случаев отсутствует. У 15–30% детей проявляется повышением температуры тела, недомоганием, головной болью, миалгией, иногда катаральными явлениями (фарингит, ринит). Период разгара начинается с появления сыпи. В 1-й день она возникает на лице в виде мелких красных пятен, которые быстро сливаются, образуя яркую эритему на щеках, что придает больному вид получившего пощечину (рис. 1а, б). Со 2 дня на всем теле появляется пятнисто-папулезная сыпь с преимущественной локализацией на разгибательных поверхностях конечностей, туловище. Далее элементы сливаются, образуя эритематозные участки неправильной формы. Затем сыпь начинает бледнеть в центре пятна, приобретая своеобразный сетчатый, похожий на кружево, вид (рис. 2а, б). В 70% случаев высыпания сопровождаются зудом кожи. Иногда сыпь носит геморрагический характер.

Лихорадка сохраняется от 3 до 6 дней, в 15% случаев — более 6 дней [18]. Сыпь постепенно исчезает в течение 10 дней, не оставляя шелушения. Возможны периодические рецидивы сыпи после воздействия различных физических факторов внешней среды (солнечное облучение, горячая ванна, холод и т. д.).

Парвовирусная В19 инфекция может протекать в виде синдрома «папуло-пурпурных перчаток и носков» (PGSS) (рис. 3), который проявляется симметричной сливной папуло-пурпурной эритемой, отеком кистей и стоп с четкой границей на запястьях и лодыжках [7, 19]. Иногда высыпания локализуются на локтях, коленях, ягодицах, половых органах, бедрах. Сыпь сопровождается субфебрильной температурой, недомоганием, болью в мышцах и суставах, отсутствием аппетита. Нередко больные жалуются на зуд, жжение и/или боль в местах высыпаний. Одновременно с высыпаниями на коже могут появляться везикулы и мелкие эрозии на слизистой оболочке неба, задней стенки глотки, языка и внутренней поверхности

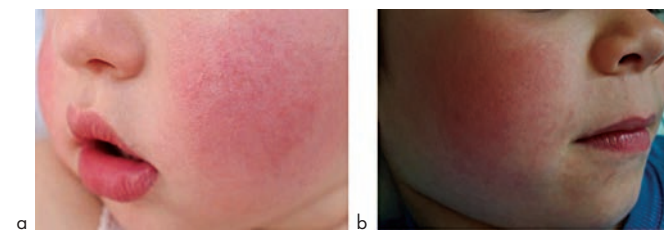


Рисунок 1. Парвовирусная В19 инфекция: симптом «пощечины» (а, б)
Figure 1. Parvovirus B19 infection: «slapped cheek» symptom (a, b)

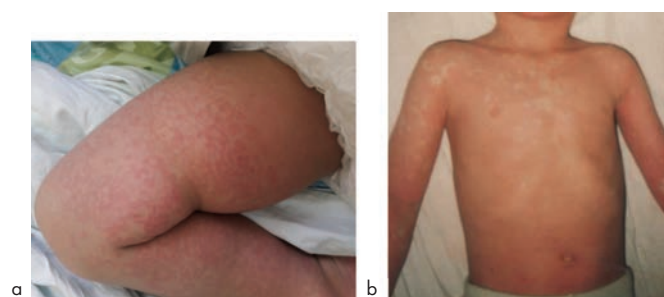


Рисунок 2. Парвовирусная В19 инфекция: инфекционная эритема (а, б)
Figure 2. Parvovirus B19 infection: erythema infectiosum (a, b)



Рисунок 3. Парвовирусная В19 инфекция: синдром «папуло-пурпурных перчаток и носков» [<https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ptxt/papular-purpuric-gloves-and-socks-syndrome.htm>]
Figure 3. Parvovirus B19 infection: papular purpuric gloves and socks syndrome

губ. Возможна лимфаденопатия. Выздоровление наступает самостоятельно через несколько дней. Изменения на коже могут прогрессировать до петехий и булл, с последующим отторжением некротизированных участков.

Артропатии у детей наблюдаются достаточно редко (8–10% случаев), возникают на фоне сыпи, после ее исчезновения или могут быть основным клиническим проявлением инфекции [20]. Отмечается поражение суставов по типу артралгий, реже — полиартритов. Характерно симметричное вовлечение преимущественно коленных, голеностопных, межфаланговых, пястно-фаланговых суставов. Болевой синдром зависит от тяжести заболевания и может быть слабым или сильным, затрудняющим самостоятельное передвижение. При этом выявляются сглаженность суставных контуров, припухлость в области поражения, при пальпации суставы болезненные, горячие на

ощупь. Рентгенологически деструктивных изменений костно-хрящевой ткани суставов не выявляется. При иммунологическом обследовании больных с артритом определяются снижение содержания комплемента и наличие различных аутоантител: антинуклеарных, антилимфоцитарных, ревматоидного фактора и т.д. Течение полиартрита доброкачественное. Суставной синдром обычно купируется в течение 2–3 недель. Однако у $1/3$ детей, преимущественно у девочек старшего возраста, возможно затяжное течение, обусловленное длительной персистенцией вируса в организме.

Гепатитная форма встречается редко. Протекает в виде острого гепатита с умеренным увеличением размеров печени, слабо выраженными симптомами интоксикации, малой выраженностью желтухи или ее отсутствием, умеренным повышением активности АлАТ и АсАТ с их нормализацией в течение 3 нед [21, 22]. Предполагается, что парвовирус В19 может вызывать хронический гепатит у пациентов с заболеваниями крови, поскольку лимфопения может предрасполагать к персистирующей инфекции [23].

Миокардит, в основном, характеризуется нарушением сердечной деятельности с острой сердечной недостаточностью. Заболевание начинается с повышения температуры тела до фебрильных цифр, снижения аппетита, выраженной общей слабости. Через 3–4 дня появляются одышка, боли в эпигастральной области, рвота, отечность лица [24]. Рентгенологическое исследование органов грудной полости позволяет выявить умеренное увеличение размеров сердца, сглаженность талии. При ЭХО-кардиографии определяется гипертрофия левого и правого желудочков без нарушения сократительной способности и диастолической дисфункции, сепарация листков перикарда жидкостью по задней стенке левого желудочка более 5 мм. В биохимическом анализе крови наблюдается повышение уровня специфических маркеров (КФК, КФК-MB, АСТ, ЛДГ, натрийуретического пептида (NT-proBNP), миоглобина, тропонина I и др.). Наиболее частыми находками на ЭКГ являются нарушения реполяризации желудочков с отрицательными зубцами T в нижних или боковых отведениях и низкий вольтаж комплекса QRS [25]. В редких случаях возможны выраженные нарушения функции левого желудочка с формированием тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточности [26]. При этом без трансплантации заболевание практически всегда заканчивается неблагоприятно.

Парвовирусная В19 инфекция у иммунокомпетентных детей может имитировать ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. Заболевание протекает в виде продолжительной лихорадки, общей усталости, артралгии, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. В периферической крови выявляются тяжелая микроцитарная гипохромная анемия, лейкоцитоз с моноцитозом, эритроидные и миелоидные бласты. При исследовании костного мозга отмечаются признаки угнетения: дизэритропоэз, миелодиспластические и дисгранулопоэтические изменения. Заболевание заканчивается полным клиниче-

ским выздоровлением с нормализацией лабораторных маркеров без серьезного лечения [27].

У новорожденных и детей раннего возраста первичная парвовирусная В19 инфекция проявляется лихорадкой, снижением аппетита и рвотой, характерная экзантема отмечается крайне редко. На этом фоне возможно развитие сепсис-подобного синдрома [28].

Осложнения при парвовирусной В19 инфекции возникают редко, но могут быть очень тяжелыми. У пациентов с гемолитической анемией (талассемией, серповидно-клеточной, аутоиммунной анемией и др.) или другими состояниями, сопровождающимися повышенным разрушением или пониженной продукцией эритроцитов, возможен транзиторный апластический криз (ТАК) [29, 30]. Клинически ТАК проявляется выраженной бледностью больного, слабостью, спутанностью сознания, одышкой, тахикардией. В анализе крови определяются значительное снижение содержания гемоглобина по сравнению с исходными данными, выраженная ретикулоцитопения, небольшая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Исследование костного мозга выявляет заметное уменьшение числа предшественников эритроцитов. Обнаруживаются гигантских размеров аномальные предшественники эритроидного ряда (гигантобласты), которые являются ранними эритроидными клетками с ядерными включениями, либо с множественной нуклеарной или цитоплазматической вакуолизацией. Апластический криз продолжается в среднем 7–12 сут. По мере выздоровления восстанавливаются ретикулоцитоз, эритропоэз в костном мозге и через 3–4 нед. состав крови возвращается к исходному, характерному для данного больного. При отсутствии своевременной и адекватной терапии (гемотрансфузии) наступает летальный исход.

Возможно развитие неврологических осложнений (энцефалит, менингит), интерстициальной пневмонии, гломерулонефрита, васкулита с развитием детского артериального ишемического инсульта [31]. Предполагается связь парвовирусной В19 инфекции с различными аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, детскую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и др. [16, 32, 33].

Врожденная парвовирусная В19 инфекция. Около 50% процентов женщин детородного возраста восприимчивы к инфекции. У большинства беременных женщин инфекция протекает бессимптомно. Клинические проявления не имеют отличительных признаков, наиболее часто встречаются инфекционная эритема и артропатии [34].

Плацентит, возникающий в ответ на внедрение парвовируса В19, может привести к плацентарной недостаточности и неблагоприятным последствиям у плода [10]. Риск инфицирования плода составляет 17–33%. При этом поражаются незрелые предшественники эритропоэза в костном мозге, сердечная мышца и печень плода. В результате развиваются тяжелая анемия, сердечная и печеночная недостаточность, гипоальбуминемия, которые являются основными факторами в развитии неиммунной водянки, асцитов. Наиболее критичным явля-

ется заражение плода во II триместре беременности (13–16 неделя гестации). В это время процесс кроветворения переходит от желточного мешка к печеночному гемопоэзу. Из-за повышения потребностей растущего организма происходит резкое увеличение количества эритроцитов, сопровождающееся одновременным сокращением продолжительности жизни красных кровяных клеток до 45–70 дней, что делает плод особенно уязвимым для факторов, влияющих на эритропоэз. Без лечения парвовирусная В19 инфекция может привести к внутриутробной смерти плода в 3–10 % случаев, которая обычно наступает через 4–6 недель после инфицирования матери парвовирусом В19. Есть сообщения о гибели через 12 недель после появления симптомов инфекции.

Клиническими проявлениями врожденной парвовирусной В19 инфекции являются неиммунная водянка плода и новорожденного (рис. 4), анемия, миокардит, застойная сердечная недостаточность, сопровождающиеся нейтропенией, тромбоцитопенией или панцитопенией. Тяжелая длительная анемия может явиться причиной неврологических нарушений и отставания в психомоторном развитии ребенка. Также особое внимание следует уделять поражению гепатобилиарной системы у младенцев в виде затяжной желтухи, гепатолиенального синдрома, гиперферментемии [35].

Пороки развития не характерны, в связи с чем парвовирусная В19 инфекция не является причиной для прерывания беременности. Скрининг серологического статуса беременных женщин, больных парвовирусной В19 инфекцией или контактировавших с больным этой инфекцией, позволяет вовремя определиться с тактикой дальнейших действий. Серонегативные беременные, а также имеющие IgG при отсутствии IgM наблюдению не подлежат. В противном случае необходимо динамическое наблюдение за состоянием плода [10].

Особенности парвовирусной В19 инфекции у детей с иммунодефицитами. У больных с нарушением иммунитета как наследственного, так и приобретенного характера (СПИД, иммуносупрессивная терапия кортикостероидами, цитостатиками и т. д.) парвовирусная инфекция принимает затяжное или хроническое течение [9]. Клинически она проявляется в основном изменениями костного мозга в виде гипоплазии красного ростка с наличием гигантобластов. В периферической крови определяется выраженная анемия, нередко тромбоцитопения и (или) лейкопения с нейтропенией. IgM-антитела выявляются необычно долго. Продукция IgG-антител слабо выражена или они полностью отсутствуют. Из-за способности организма дать должный иммунный ответ заболевание протекает без повышения температуры тела, сыпи и артралгий, т. е. тех симптомов, которые, как предполагают, обусловлены образованием иммунных комплексов.

Особенности парвовирусной В19 инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями. Частота обнаружения серологических маркеров и ДНК В19 среди пациентов с заболеваниями крови (острыми лейкозами, апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, лимфомами, гемолитической ане-



Рисунок 4. В19-ассоциированная водянка плода
Figure 4. B19-associated hydrops fetalis

мией, талассемией) составляет от 15 до 70%. У детей и подростков с различными гематологическими и/или онкологическими заболеваниями ДНК парвовируса В19 в среднем выявляется в 20% случаев. Высокая распространенность персистенции парвовируса В19 у этих больных может объясняться высоким риском заражения при гемотрансфузиях, а также заражением на фоне тяжелых анемий и иммунодефицитов [36]. Персистенция ДНК парвовируса В19 в клетках костного мозга здоровых доноров может привести к развитию тяжелой анемии после трансплантации костного мозга у онкогематологических пациентов. Также периоды длительной аплазии костного мозга могут приводить к снижению терапевтической эффективности терапии острых лейкозов и апластической анемии [37]. Изучается непосредственная роль парвовируса В19 в патогенезе острого лимфобластного лейкоза [38, 39].

Диагностика. Из лабораторных методов используют ИФА или хемилюминесцентный иммунный анализ (ХЛИА) для определения в сыворотке крови специфических антител класса IgM и IgG [7, 10]. Через 10–12 сут после инфицирования парвовирусом В19 в организме человека вырабатываются специфические IgM, циркулирующие в крови в течение 1–3 мес., у некоторых пациентов могут выявляться до 6 мес и более. В связи с этим, наличие IgM антител в низких титрах не является убедительным доказательством острой инфекции. IgG появляются через 2–3 сут после IgM и определяются в течение всей жизни человека.

ДНК вируса в крови может быть обнаружена с помощью ПЦР. Однако для диагностики острой инфекции этот метод используется редко — к началу клинических проявлений виремия, как правило, прекращается и отрицательный тест ПЦР не исключает парвовирусную В19 инфекцию. Кроме того, низкие уровни ДНК парвовируса В19 могут присутствовать в сыворотке крови в течение нескольких месяцев после клинического выздоровления. У пациентов с хронической инфекцией и ослабленным иммунитетом вследствие слабой выработки антител методом выбора для подтверждения диагноза является обнаружение ДНК.

Диагностика врожденной парвовирусной В19 инфекции. Беременным женщинам проводят определение специфических IgM, IgG в сыворотке крови и количественную ПЦР для определения уровня виремии [10, 34]. Для доказательства поражения плода исследуется амни-

отическая жидкость, образцы тканей плаценты и умерших плодов методом ПЦР и лигазной цепной реакции для обнаружения вирусного материала. Принятие решения о проведении инвазивной диагностики (амниоцентез, кордоцентез) должно осуществляться комиссионно с участием врача-инфекциониста и неонатолога. После диагностирования у беременной женщины острой парвовирусной В19 инфекции проводят УЗИ плода в режиме скрининга каждые 2 недели до 33 недели беременности включительно. Рекомендуется провести доплерографию.

Обследование новорожденных с целью исключения/верификации врожденной парвовирусной инфекции В19 рекомендуется проводить при наличии клинических признаков врожденной инфекции; документированной инфекции у матери во время беременности независимо от наличия клинических проявлений заболевания у ребенка; признаков поражения плаценты при патоморфологическом исследовании (обнаружение характерных внутриядерных включений в эритроидных клетках плаценты); выявлении антигенов парвовируса В19 в плаценте иммуногистохимическим (ИГХ) или иммуноцитохимическим (ИЦХ) методами с использованием моноклональных антител, ДНК возбудителя методом ПЦР [10]. Верификацию врожденной парвовирусной В19 инфекции у новорожденных проводят с помощью исследования сыворотки крови (ликвора) новорожденного и матери (сыворотка крови) одновременно количественно на IgM и IgG к антигенам парвовируса В19 методом ИФА (ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgG — в МЕ/мл, для IgM — в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки); крови, ликвора на наличие ДНК парвовируса В19 методом ПЦР и антигенов методами ИЦХ, ИГХ с использованием моноклональных сывороток или в реакции иммунофлюоресценции.

Дифференциальная диагностика. Парвовирусную В19 инфекцию необходимо дифференцировать с корью, краснухой, энтеровирусной инфекцией, ВГЧ6-инфекцией, псевдотуберкулезом, аллергическими реакциями, малярией. Для кори характерна пятнисто-папулезная сыпь, склонная к сливанию, этапное появление элементов. Однако при кори отмечаются высокая лихорадка, выраженность интоксикации и катарального синдрома, пятна Бельского-Филатова-Коплика, этапная пигментация сыпи с 3-х сут периода высыпаний. При краснухе отмечается лимфаденопатия с преимущественным поражением затылочных и заднешейных лимфатических узлов, сыпь появляется одновременно в 1-е сут, без тенденции к сливанию, исчезает бесследно к 3-м сут заболевания. Энтеровирусная инфекция характеризуется выраженной лихорадкой и интоксикацией, одномоментным появлением пятнисто-папулезной сыпи, чаще на фоне нормализации температуры тела. Наблюдается полиморфизм клинических проявлений (герпангина, боли в животе, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия). ВГЧ-6 инфекция отличается высокой лихорадкой

в течение 3—5 сут, после нормализации которой появляется обильная пятнисто-папулезная сыпь. Элементы мелкие, не сливаются, исчезают бесследно в течение 1—2 сут. В редких случаях возможны красные папулы или афты на слизистой оболочке глотки (пятна Нага-яма), увеличение шейных и затылочных лимфатических узлов. Высыпания при псевдотуберкулезе и иерсиниозе концентрируются вокруг суставов, часто наблюдается симптом «перчаток», «носов» и «капюшона», отмечается полиорганность поражений (тонзиллит, боли в животе, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия). При дифференциальной диагностике с аллергическими заболеваниями следует учитывать анамнестические данные.

Малярия, также как и парвовирусная В19 инфекция, проявляется лихорадкой и анемией [40]. В то же время заболевание характеризуется периодичностью лихорадочных приступов, обусловленных циклом развития паразитов, гемолитической анемией и гепатоспленомегалией.

Лечение. Назначают постельный режим в острый период заболевания, полноценное питание. Специфической противовирусной терапии не существует. На ранних сроках заболевания для подавления репликации ДНК вируса рекомендуется использовать рекомбинантный интерферон альфа-2b, что позволяет достоверно уменьшить продолжительность лихорадки и катаральных проявлений [18].

В случае лихорадки выше 38,5°C применяют жаропонижающие средства (ибупрофен, парацетамол), при выраженном зуде используют антигистаминные препараты. При наличии артрита назначают курсом нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, ибупрофен). Терапия миокардита дополнительно включает внутривенное введение иммуноглобулина человека, стероидные противовоспалительные средства (метилпреднизолон), фосфокреатин, коррекцию электролитных нарушений и диуреза [24]. При лечении гепатита назначают дезинтоксикационные средства (инфузии 5% раствора глюкозы, дисоль), гепатопротекторы для нормализации функции печени [22].

Детям с ТАК показаны экстренные повторные трансфузии эритромасты [41]. Больным с хронической парвовирусной инфекцией и анемией наряду с трансфузией эритроцитов вводят внутривенный иммуноглобулин человека в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней или 1 г/кг 3 дня, что способствует повышению количества ретикулоцитов, концентрации гемоглобина и элиминации вируса из организма. При развитии тяжелых цитопений проводится заместительная терапия компонентами крови [37]. Рецидив анемии или рост уровня ДНК В19 в сыворотке эффективно купируются дополнительными курсами лечения иммуноглобулином человека [42]. Кроме того, на фоне улучшения иммунологических показателей возможно спонтанное разрешение хронической инфекции и анемии.

При тяжелой анемии плода (гемоглобин ниже 80 г/л) проводится внутриутробная трансфузия эритромасты, по показаниям — тромбоцитарной массы, лейкоконцентрата [10,43]. Неиммунная водянка плода (НИВП) может разрешиться самопроизвольно после внутриут-

робного переливания компонентов крови, до 80 % плодов с водянкой выживают после внутриутробного переливания. При подтверждении врожденной парвовирусной В19 инфекции рекомендуется досрочное родоразрешение после 32 недели гестации [10]. Однако антенатальное воздействие, включающие медикаментозные и фетальные хирургические вмешательства, позволяет не только пролонгировать беременность до доношенного срока, но и способствует значительному внутриутробному регрессу клинических проявлений НИВП [44].

Профилактика. Неспецифическая профилактика направлена на прерывание путей передачи инфекции в детских коллективах, предупреждение заражения неиммунных беременных. Показана безопасность и иммуногенность рекомбинантной вакцины, однако в практической медицине она до сих пор не нашла широкого применения [45].

Заключение

В России, как и в большинстве других стран, парвовирусная В19 инфекция не подлежит регистрации в территориальных органах эпиднадзора. Тем не менее, знание о многообразии клинических проявлений позволяет врачам избежать диагностических ошибок и оказать пациенту своевременную медицинскую помощь.

Литература /References:

- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975; 1:72–73.
- Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE, Pattison J.R., Jones S.E., Mohamed R. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet*. 1981; 2(8247): 595–597. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92739-2.
- Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Internal Med*. 2006; 260(4):285–304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01697.x>
- Ivanova SK, Mihneva ZG, Toshev AK, Kovaleva VP, Andonova LG, Muller CP, Hübschen JuM. Insights into epidemiology of human parvovirus B19 and detection of an unusual genotype 2 variant, Bulgaria, 2004 to 2013. *Euro Surveill*. 2016; 21(4). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30116.
- Servant-Delmas A, Lefrère JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in Human B19 Erythrovirus Biology. *J Virology*. 2010; 84(19):9658–9665. doi:10.1128/JVI.00684-10
- Rasulova MB, Kasimova RI, Musabaev EI. Epidemiology of parvovirus b19 infection, clinical manifestations and pathogenetic aspects in children. *European Journal of Molecular medicine*. 2021; 1(4):10–20. <https://ejournals.id/index.php/EJMM/article/view/275> [date of access 16.07.22]
- Тимченко В.Н., Хмилевская С.А., Заславский Д.В. и др. Экзантемы у детей : фотоиллюстрированный справочник по диагностике и лечению. Санкт-Петербург: СпецЛит. 2022:83–89. [Timchenko V.N., Khmylevskaya S.A., Zaslavsky D.V. Exanthema in children: a photo-illustrated guide to diagnosis and treatment. St. Petersburg: SpecLit. 2022:83–89. (in Russ.)]
- Локтева Л.М., Пулатова Р.З., Алиева Л.Е., Мусабаев Э.И. Клинические проявления парвовирусной инфекции в Узбекистане. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(5–6): 229–233. [Lokteva L.M., Pulatova R.Z., Aliyeva L.E., Musabaev E.I. Clinical manifestations of parvoviral infection in Uzbekistan. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2019; 24(5–6):229–233. (in Russ.). doi: 10.17816/EID34805]
- Cennimo DJ, Dieudonne A. Parvovirus B19 Infection. *Medscape*. Oct 11, 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/961063-overview> [date of access 16.07.22]
- Парвовирусная инфекция В19 врожденная. Клинические рекомендации, 2016 г. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/parvovirusnaya-infektsiya-v19v-vrozhdannaya_14160/ [дата обращения 16.07.22]
- [Parvovirus B19 infection is congenital. Clinical guidelines, 2016. (in Russ.)]
- Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Alpha5beta1 integrin as a cellular coreceptor for human Parvovirus B19: Requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. *Blood*. 2004; 102(12):3927–3933. doi: 10.1182/blood-2003-05-1522
- Рунов А., Курчакова Е., Хашчевская Д., Моисеева О., Митрофанова Л., Вонский М. Экспрессия вирусных рецепторов и развитие миокардита. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН, Медицинская вирусология. 2016; 30(1):39–47. [Runov A., Kurchakova E., Khashchevskaya D., Moiseeva O., Mitrofanova L., Vonsky M. Expression of viral receptors and the development of myocarditis. *Proceedings of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis named after M.P. Chumakova RAMS, Medical Virology*. 2016; 30(1):39–47. (in Russ.)]
- Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, Debing Ya, Dennert R, Brunner-La Rocca H-P, Heymans S. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(12):1430–1441. doi: 10.1002/ehf.665.
- Luo Y, Qiu J. Human parvovirus B19: a mechanistic overview of infection and DNA replication. *Future Virol*. 2015; 10(2):155–167. doi: 10.2217/fvl.14.103
- Cassinotti P, Burtonboy G, Fopp M, Siegl G. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol*. 1997; 53(3):229–32.
- Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol*. 2016; 69(4):279–91. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203455.
- Ильенко Л.И., Пашинян А.Г., Васенова В.Ю. Клинический случай поражения кожи при парвовирусной инфекции. Детские инфекции. 2018; 17(3):68–71. [Ilienok L.I., Pashinyan A.G., Vasenova V.Yu. Clinical case of skin lesions with parvovirus B19 infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 17(3):68–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-68-71>]
- Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции В19 у детей. Педиатрия. 2015; 94(2):82–86. [Sharipova E.V., Babachenko I.V. Clinical and epidemiological features of parvovirus B19 infection in children. *Pediatriya=Pediatrics*. 2015; 94(2):82–86. (In Russ.)]
- Молочкова О.В., Егорова Н.Ю., Гусева Н.А., Шамшева О.В. К вопросу дифференциальной диагностики инфекционных экзантем у детей: клинический случай инфекционной эритемы парвовирусной этиологии. Педиатрия. 2019; 98(1):159–164. [Molochkova O.V., N.Yu. Egorova, N.A. Guseva, O.V. Shamsheva On the issue of differential diagnosis of infectious exanthems in children: a clinical case of infectious erythema of parvovirus etiology. *Pediatriya=Pediatrics*. 2019; 98(1):159–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-159-164>]
- Oguz F, Akdeniz C, Unuvar E, Kucukbasmaci O, Sidal M. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38:358–362. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00789.x>
- Tesapirat L, Wanlapakorn N, Chieochansin Th, Poovorawan Y. Parvovirus b19 infection presenting as acute hepatitis and transient anemia in a previously healthy child. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015; 46(2):226–30.
- Соболевский К.В., Отмахова И.А., Гадирова Б.Ю., Зуева З.Е. Клинический случай острого гепатита, вызванного парвовирусом В 19. Журнал инфектологии. 2021; 13(2):154–158. [Sobolevskiy K.V., Otmakhova I.A., Gadirova B.Y., Zueva Z.E. Clinical case of acute hepatitis caused by parvovirus B 19. *Journal*

- Infectology*. 2021; 13(2):154–158. (In Russ.)
https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-154-158]
23. Mogensen TH, Jensen JMB, Hamilton-Dutoit S, Larsen CS. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:246. doi: 10.1186/1471-2334-10-246.
 24. Чернова Т.М., Дубко М.Ф. Парвовирус В19 как причина кардита в сочетании с миозитом. *Медицинский совет*. 2018; 2: 191–193.
[Chernova T.M., Dubko M.F. Parvovirus B19 as a cause of carditis in combination with myositis. *Medicinskij Sovet=Medical Advice*. 2018; 2:191–193. (In Russ.)
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-190-193]
 25. Esmel-Vilomara R, Dolader P, Izquierdo-Blasco J, Balcells J, Sorlí M, Escudero F, Vera E, Gran F. Parvovirus B19 myocarditis in children: a diagnostic and therapeutic approach. *Eur J Pediatr*. 2022; 181(5):2045–2053. doi: 10.1007/s00431-022-04406-x.
 26. Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, Burch M. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study. *Arch Dis Child*. 2016; 101(2):177–80. doi: 10.1136/archdischild-2014-308080
 27. Mathew A, Abuhammour W, Fathalla B, Otour.B. Parvovirus B19 Infection Mimicking Juvenile Myelomonocytic Leukemia in an Immunocompetent Child. *Cureus*. 2020; 12(6):e8854. doi:10.7759/cureus.8854
 28. Ugai S, Aizawa Yu, Kanayama T, Saitoh A. Parvovirus B19: A Cause of Sepsislike Syndrome in an Infant. *Pediatrics*. 2018; 141(6):e20171435. https://doi.org/10.1542/peds.2017-1435
 29. Saad AA, Beshlawi I, Al-Rawas AH, Zachariah M, Nazir HF, Wali Ya. Human Parvovirus B19 in Children with Sickle Cell Disease; Poking the Spleen. *Oman Med J*. 2017; 32(5):425–428. doi: 10.5001/omj.2017.79
 30. de la Hoz JA, Otones LL, Sáenz MH, Martín MJR. Parvovirus b19 infection in children with sickle cell disease, watch out for splenomegaly! A case report. *Afri Health Sci*. 2022; 22(1):598–601. https://dx.doi.org/10.4314/ahs.v22i1.69
 31. Luna JM, Wintermark M, Hills NK, Tokarz R, Li Yi, Glaser C, DeVeer GA, Lipkin WI, Elkind MSV. Parvovirus B19 Infection in Children With Arterial Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017; 48(10):2875–2877. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018272
 32. Yu Q, Tan R, Zhao J, Zhou Q, Zheng F, Li X. Parvovirus B19 associated autoantibodies upregulation in women and children in Southern China. *J Lab Med*. 2021; 45(3):179–182. https://doi.org/10.1515/labmed-2020-0120
 33. Heidari Z, Jami M. Parvovirus B19 Infection Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease in Adults. *Int J Endocrinol Metab*. 2021; 19(4):e115592. doi: 10.5812/ijem.115592
 34. Crane J., Mundle W., Boucoiran I., Gagnon R., Bujold E., Basso M., Bos H., Brown R., Cooper S., Gouin K., McLeod N. L., Menticoglou S., Mundle W., Pylypiuk Ch., Roggensack A., Sanderson F. Parvovirus B 19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36(12):1107–1116. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30390-X.
 35. Ушакова Р.А. Парвовирусная инфекция В19 в практике педиатра: особенности клинических проявлений и пути решения проблемы. Актуальные вопросы детской кардиологии и ревматологии: материалы Юбилейной научно-практической конференции Городского детского кардиоревматологического центра ГАУЗ СО «ДГКБ № 11» (29–30 октября 2021 года). Екатеринбург: АМБ, 2021:95–100.
[Ushakova R.A. Parvovirus infection B19 in pediatric practice: features of clinical manifestations and ways to solve the problem. Actual issues of pediatric cardiology and rheumatology: materials of the Anniversary Scientific and Practical Conference of the City Children's Cardio-Rheumatological Center of the GAUZ SO «DGKB No. 11» (October 29–30, 2021). Yekaterinburg: AMB, 2021: 95–100 (In Russ.) http://elib.usma.ru/bitstream/usma/4780/1/USMU_Sbornik_statei_2021_012.pdf] [date of access 16.07.22]
 36. Зыкова Т.А., Шевякова Е.А. Парвовирус В19: особенности распространения у онкологических больных. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(4): 206–212.
[Zykova T.A., Shevyakova E.A. Parvovirus B19: features of distribution in cancer patients. *Rossiiskij Medicinskij Zhurnal=Russian Medical Journal*. 2018; 24(4):206–212. (In Russ.)
https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-206-212]
 37. Роппельт А.А., Васильева А.П., Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Сунцова Е.В., Салимова Т.Ю., Петрова У.Н., Фисюн И.В., Райкина Е.В., Горонкова О.В., Масчан М.А., Масчан А.А. Клинические и лабораторные проявления острой парвовирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015; 14(4):25–31.
[Roppelt A.A., Vasilyeva A.P., Kalinina I.I., Baidildina D.D., Suntsova E.V., Salimova T.Yu., Petrova U.N., Fisyun I.V., Raikina E.V., Goronkova O.V., Maschan M.A., Maschan A.A. Clinical manifestations and laboratory features of acute parvovirus infection in children with oncohematological diseases (Review of literature and clinical case reports). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015; 14(4):25-31. (In Russ.)
https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-4-25-31]
 38. Kerr JR Matthey DL. The role of parvovirus B19 and the immune response in the pathogenesis of acute leukemia. *Rev Med Virol*. 2015; 25(3):133–55. doi: 10.1002/rmv.1830.
 39. Liang Y, Ding L, Li X, Wang W, Zhang X. Transient pancytopenia preceding adult acute lymphoblastic leukemia with chromosomal abnormalities including the Philadelphia chromosome: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2015; 10(6):3789–3792. doi: 10.3892/ol.2015.3766
 40. Ashaka OS, Agbede OO, Omoare AA, Ernest SK. Human parvovirus B19-induced anaemia in pre-school children in Ilorin, Nigeria. *Afr J Lab Med*. 2018; 7(1):615. doi: 10.4102/ajlm.v7i1.615
 41. Jo KJ, Lee YeJ, Park KM, Yang EJ, Yoo S, Lim TJ, Park SE. Clinical Characteristics of Human Parvovirus B19 Infection in Children. *Pediatr Infect Vaccine*. 2020; 27(2):111–116. https://doi.org/10.14776/piv.2020.27.e14
 42. Анохин В.А., Сабитова А.М., Аглымова Т.А., Минаева Е.Ю., Марченкова Н.А., Князева О.Ю. Парвовирусная инфекция у детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(1):22–28.
[Anokhin V.A., Sabitova A.M., Aglyamova T.A., Minaeva E.Y., Marchenkova N.A., Knyazeva O.Y. Parvovirus infection in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(1):22–28. (In Russ.)
https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-22-28]
 43. Гринева А.А., Васильев В.В., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В. Антенатальная диагностика и терапия врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19 (клинический случай). *Журнал инфектологии*. 2020; 12(4):109–113.
[Grineva A.A., Vasilev V.V., Kashtanova T.A., Kyanksep I.V. Antenatal diagnostic and treatment of congenital infection caused by parvovirus B19 (clinical case). *Journal Infectology*. 2020; 12(4):109–113. (In Russ.)
https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113]
 44. Кадырбердиева Ф.З., Тетруашвили Н.К., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Костюков К.В., Ким Л.В., Быстрых О.А., Донников А.Е., Подуровская Ю.Л. Успешный исход беременности при неиммунной водянке плода, обусловленной парвовирусом В19. *Акушерство и гинекология*. 2020; 3:238–244.
[Kadyrberdieva F.Z., Tetruashvili N.K., Shmakov R.G., Bokeria E.L., Kostyukov K.V., Kim L.V., Bystrykh O.A., Donnikov A.E., Podurovskaya Yu.L. Successful pregnancy outcome in non-immune fetal hydrops due to parvovirus B19. *Akusherstvo i Ginekologiya=Obstetrics and Gynecology*. 2020; 3:238–244. (In Russ.)
doi: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.238-244]
 45. Ballou WR, Reed JL, Noble W, Young NS, Koenig S. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Parvovirus B19 Vaccine Formulated with MF59C.1. *J Infect Dis*. 2003; 187(4):675–8. doi: 10.1086/368382.

Статья поступила 17.07.2022

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

Влияние морбидного ожирения на исход COVID-19 у ребенка

В. В. Соколовская, А. А. Литвинова, А. В. Крикова, Р. С. Козлов

Смоленский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия

В многочисленных работах отечественных и зарубежных коллег доказано, что ожирение является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19 среди пациентов всех возрастных групп. Особый интерес представляет изучение влияния избыточной массы тела на течение новой коронавирусной инфекции у детей и подростков.

Цель: демонстрация клинического случая летального исхода COVID-19 у пациентки с морбидным ожирением; анализ и обобщение актуальных на сегодняшний день данных о влиянии ожирения на течение новой коронавирусной инфекции у педиатрических пациентов.

В статье представлено общее понимание патогенетической связи двух патологий, а также приведен случай летального исхода новой коронавирусной инфекции у девочки 9 лет 4 месяцев с морбидным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) — 39 кг/м², коэффициент стандартного отклонения — Standard Deviation Score (SDS) ИМТ — +4,98σ). Сделан акцент на отсутствие параллелизма между результатами прокальцитонинового теста и развитием септического процесса.

Заключение. Исследования отечественных и зарубежных коллег, а также приведенный нами клинический случай подтверждают, что морбидное ожирение является фактором риска неблагоприятного течения COVID-19 у детей.

Ключевые слова: COVID-19, ожирение, фоновая патология, дети

The effect of morbid obesity on the outcome of COVID-19 in a child

V. V. Sokolovskaya, A. A. Litvinova, A. V. Krikova, R. S. Kozlov

Smolensk State Medical University, Russia

Numerous works of domestic and foreign colleagues have proved that obesity is an independent risk factor for severe COVID-19 among patients of all age groups. Of particular interest is the study of the effect of overweight on the course of a new coronavirus infection in children and adolescents.

Objective. Demonstration of a clinical case of fatal outcome of COVID-19 in a patient with morbid obesity; analysis and generalization of current data on the effect of obesity on the course of a new coronavirus infection in pediatric patients.

The article presents a general understanding of the pathogenetic relationship between the two pathologies, as well as a case of a fatal outcome of a new coronavirus infection in a 9-year-old 4-month-old girl with morbid obesity (BMI — 39 kg/m², SDS BMI +4.98σ). Emphasis is placed on the lack of parallelism between the results of the procalcitonin test and the development of the septic process.

Conclusion. Studies of domestic and foreign colleagues, as well as the clinical case we have cited, confirm that morbid obesity is a risk factor for the adverse course of COVID-19 in children.

Keywords: COVID-19, obesity, underlying disease, children

Для цитирования: В. В. Соколовская, А. А. Литвинова, А. В. Крикова, Р. С. Козлов. Влияние морбидного ожирения на исход COVID-19 у ребенка. Детские инфекции. 2022; 21(3):47-51. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-47-51

For citation: V. V. Sokolovskaya, A. A. Litvinova, A. V. Krikova, R. S. Kozlov. The effect of morbid obesity on the outcome of COVID-19 in a child. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2022; 21(3):47-51. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-47-51

Информация об авторах:

Соколовская Влада Вячеславовна (Sokolovskaya V.), к.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей, Смоленский государственный медицинский университет; vlada-vs@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6993-590X>

Литвинова Александра Алексеевна (Litvinova A.), студент 5 курса лечебного факультета, Смоленский государственный медицинский университет; Alexa5582@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2845-9983>

Крикова Анна Вячеславовна (Krikova A.), доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, Смоленский государственный медицинский университет; anna.krikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5288-0447>

Козлов Роман Сергеевич (Kozlov R.), д.м.н., член-корреспондент РАН; ректор, Смоленский государственный медицинский университет; roman.kozlov@antibiotic.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5686-4823>

Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, представляющих собой избыточное накопление жировой ткани в организме и этиологически связанных с комплексом сложных гормональных, энергетических, гемодинамических и генетических нарушений [1, 2]. Согласно данным ЮНИСЕФ (UNICEF — United Nations Children's Fund), распространенность избыточного веса среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет в 2016 году достигла 18%, составив более 340 миллионов человек во всем мире. В связи с такой высокой встречаемостью, а также закономерно ассоциированными рисками и неблагоприятными последствиями, Всемирная организа-

ция здравоохранения признала ожирение новой, «неинфекционной» пандемией [3].

Тема влияния ожирения как коморбидной патологии на течение инфекционных заболеваний изучается на протяжении многих лет. Данная проблема приобрела особую актуальность во время пандемии гриппа H1N1, поскольку было замечено, что дети с ожирением имеют более высокий риск развития заболевания и дольше находятся в отделении интенсивной терапии. Статистически чаще среди данной группы пациентов отмечались и смертельные исходы. На сегодняшний день пристальные взгляды сотни ученых всего мира вновь прикованы к теме ожирения в связи с новой пандемией COVID-19.

Отечественными и зарубежными коллегами опубликовано достаточно большое количество исследований, указывающих, что ожирение является независимым фактором риска развития тяжелого течения COVID-19 среди всех возрастных групп. Так, еще в начале пандемии Swann O.V. et al (2020) провели проспективное исследование среди педиатрических пациентов ($N = 580$), по результатам которого было доказано, что ожирение связано с повышенным риском поступления в отделение интенсивной терапии [4]. Simonet et al (2020) установили, что среди больных COVID-19 процент нуждающихся в искусственной вентиляции легких увеличился в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), достигая 85,7% в случае превышения ИМТ 35 кг/м^2 [5]. Считается, что именно высокая распространенность ожирения среди детей и подростков может сдвинуть вверх возрастную кривую смертности в странах, где распространенность избыточного веса выше в изучаемой возрастной группе. Особый интерес представляет изучение сложнейших патогенетических механизмов, лежащих в основе неблагоприятного течения COVID-19 у детей с коморбидным ожирением. В научных кругах широко обсуждается связь между ожирением и поражением поджелудочной железы при COVID-19.

В ситуации интенсивной метаболической активности, в частности, во время иммунного ответа организма на COVID-19, β -клеткам поджелудочной железы требуется вырабатывать еще большее количество инсулина. При исходной работе на пределе своих возможностей (что наблюдается при наличии морбидного ожирения), это становится невозможным. Возникающий комплекс патологических процессов становится триггером к развитию комплексной дисрегуляции метаболизма, что, в свою очередь, существенно ухудшает течение COVID-19. Возникающая преходящая недостаточность со временем может терять свой функциональный характер, приводя к развитию сахарного диабета и инициируя возникновение аутоиммунных процессов. Кроме того, доказано, что SARS-CoV-2 может проникать в сами β -клетки, индуцировать их разрыв и способствовать более быстрой прогрессии описанных выше нарушений. Безусловно, важную роль играет ожирение и в возникновении структурно-функциональных поражений сосудистой системы. Так, дислипидемии, широко распространенные среди педиатрических пациентов с ожирением и характеризующиеся дисбалансом между количественным соотношением липопротеинов низкой и высокой плотности, являются доказанным фактором риска прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Известно, что дети и подростки с ожирением имеют повышенное кровяное давление, что увеличивает потенциальное повреждение эндотелия при COVID-19. Довольно рано у детей с избыточной массой тела выявляется утолщение слоя интимы артерий. Поражение артерий и их «затвердевание» обуславливает нарушение выработки оксида азота и индуцирует развитие хронического

окислительного стресса. Этим объясняется возникновение воспалительных изменений сосудистой системы, венозной тромбоэмболии и полиорганной недостаточности. Доказано, что лептин, уровень которого обычно повышен у детей с ожирением, также повреждает эндотелий, индуцируя снижение выброса оксида азота, увеличение экспрессии хемоаттрактанта моноцитов-1, способствуя накоплению воспалительного инфильтрата в клетках сосудов [6].

Ожирение оказывает непосредственное влияние на дыхательную систему. Так, в случае наличия избыточной массы тела, давление, оказываемое на легкие через диафрагму, ограничивает движение дыхательных мышц грудной клетки. Закономерно, из-за меньшего объема легких снижается насыщение крови кислородом, происходит уменьшение форсированной жизненной емкости легких. Кроме того, ряд других коморбидных состояний, ассоциированных с ожирением (бронхиальная астма, синдром обструктивного апноэ), могут способствовать высокому риску легочных инфекций и усугублять их течение [7].

Многие авторы рассматривают жировую ткань в качестве активного иммунного органа, инициирующего возникновение состояния постоянного хронического воспаления умеренной интенсивности. Высокие концентрации С-реактивного белка, IL-6, снижение уровня адипонектина способствует нарушению баланса между про- и противовоспалительными молекулами, индуцируя более быстрое и яркое воспаление при COVID-19. Дети и подростки с коморбидным ожирением подвергаются повышенному риску развития коагулопатии. Состояние хронического воспаления приводит к нарушению баланса между антикоагулянтными (ингибитор тканевого фактора, антитромбин и система антикоагуляции белка C) и прокоагулянтными (ингибитор тканевого фактора) факторами и молекулами адгезии (P-селектин). Это, в дополнение к увеличению образования тромбина и усиленной активации тромбоцитов, увеличивает риск развития венозной тромбоэмболии и нарушает нормальный гомеостаз легочной ткани [8].

Принимая во внимание описанный комплекс патологических взаимосвязей, без тени сомнения можно сделать вывод, что наличие морбидного ожирения существенно повышает риски неблагоприятного течения COVID-19.

Цель: демонстрация клинического случая летального исхода COVID-19 у пациентки с морбидным ожирением.

Клинический случай. Получено информированное согласие родителей. Девочка, 9 лет 4 месяцев, поступила в инфекционный госпиталь ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска 20.11.2021 с предварительным диагнозом: COVID-19? Пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких. Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН).

Анамнез жизни без особенностей: рождена в срок, росла и развивалась хорошо, прививки по возрасту. На диспансерном учете у узких специалистов не состояла. Семейный анамнез, со слов мамы, не отягощен. Аллергологический анамнез без особенностей.

Анамнез заболевания (собиран со слов мамы): девочка заболела остро 20.11.21, когда впервые повысилась температура тела до 40°C, которая купировалась приемом лекарственного препарата по международному непатентованному наименованию МНН Нимесулид (Nimesulid) — (Нимесил). На следующий день присоединился сухой кашель, продолжала фебрильно лихорадить, а 23.11.21 состояние с резкой отрицательной динамикой: снизился эмоциональный тонус, стала вялой, сонливой, появилось затрудненное дыхание. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, по приезду которой уровень сатурации кислорода составлял 40%. Дана оксигенотерапия через лицевую маску (скорость потока O_2 — 5 л/мин). Доставлена в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» на 4-е сутки заболевания. На рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) (23.11.21): признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно вирусной этиологии. Критическая степень тяжести (РГ-4). Нельзя исключить отек легких. Минувшее отделение, в крайне тяжелом состоянии госпитализирована в условия анестезиолого-реанимационного отделения (АРО), где незамедлительно переведена на НИВЛ (неинвазивную вентиляцию легких) с параметрами: фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 80%, положительное давление конца выдоха (РЕЕР) — 7 см.вод.ст., Р (давление) поддержки — 12 см.вод.ст. Частота дыхательных движений (ЧДД): 26–28 в минуту, уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) достиг 89–92%. Сохранялась тахикардия (до 100 ударов в минуту). Гемодинамика с тенденцией к гипотонии (артериальное давление (АД) = 82/40 мм рт.ст.).

Сохранялась одышка смешанного характера с ЧДД 26 в минуту, активацией в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки. Уровень сознания — сопор. Не лихорадила (температура тела: 36,0°C). Сатурация кислорода составляла 62% (на O_2 поддержке), ЧДД 24 в мин, АД 80/40 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 135 в мин. В общем анализе крови отмечалась тромбоцитопения ($158 \times 10^9/\text{л}$), относительный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные (п/я) — 7%; сегментоядерные (с/я) — 78%) при нормальных показателях лейкоцитов ($4,74 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови выявлялся синдром цитолиза (аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 88,1 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 174,6 Ед/л), являющийся показателем нарушения функции печени. Маркеры острой фазы воспаления: С-реактивный белок (СРБ), ферритин имели значимо высокие показатели (196,5 мг/л и 698 мкг/л соответственно). На нарушение функции почек указывали показатели мочевины и креатинина (мочевина — 7,8;

креатинин — 114 Мкмоль/л). Обращали внимание изменения со стороны гемостаза: высокий показатель концентрации D-димера (8,32 мкг/мл) — маркера активации коагуляции. При этом активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) составляло 21 секунду, свидетельствующие о наличии гиперкоагуляции (увеличенное содержание активных коагулянтов в крови). Уровень глюкозы крови оставался в пределах нормы (5,42 ммоль/л). На основании клинико-анамнестических данных и результатов дополнительного обследования был выставлен диагноз: коронавирусная инфекция, вирус не идентифицирован, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония, смешанной этиологии (вирусно-бактериальная), острое течение, тяжелой степени тяжести. Сепсис. Полиорганная недостаточность: дыхательная недостаточность III степени, сердечно-сосудистая недостаточность, печеночно-почечная недостаточность. Отек головного мозга. Фоновое заболевание: морбидное ожирение. Высокорослость. Вторичный иммунодефицит, комбинированный, системный, тяжелой степени.

24.11.21 в 00:10 состояние крайней степени тяжести за счет признаков эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности, нарастания дыхательной недостаточности (ДН), отека легких. Выражено психомоторное возбуждение, бледность кожных покровов, акроцианоз, нарастание ЧДД до 38 в минуту, $SpO_2 \leq 79\%$. Учитывая признаки нарушения сознания, неэффективность НИВЛ, девочка была переведена на инвазивную ИВЛ. Продолжала лихорадить на фебрильных цифрах (до 38,5°C). Отмечались изменения в анализе крови в виде сохраняющегося относительного нейтрофилеза (лейкоциты — $4,74 \times 10^9/\text{л}$, с/я — 80%), ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 24 мм/час; тромбоцитопения (тромбоциты — $177 \times 10^9/\text{л}$). Выявлено повышение уровня глюкозы по данным гликемического профиля: (8.00; 14.00; 20.00 — 7,1; 6,3; 6,9 ммоль/л). В биохимическом анализе крови прогрессивно нарастали показатели острой фазы воспаления (С-реактивный белок — 282,4 мг/л). Учитывая прогрессирование полиорганной недостаточности, была проведена диагностическая цереброспинальная пункция. При посеве ликвора на флору — *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus B*, *N. meningitidis A,B,C, Y/W 135*, *H. influenzae* не обнаружены; методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК вируса герпеса IV, V, VI типов не обнаружены. Консультирована эндокринологом, диагноз: морбидное ожирение, осложненное нарушением толерантности к глюкозе (физические параметры: рост 164 см, вес 105 кг, ИМТ — 39 кг/м², коэффициент стандартного отклонения — Standard Deviation Score (SDS) ИМТ +4,98 σ).

В последующие дни (25–27.11.21) состояние девочки оставалось без существенной динамики, крайней степени тяжести. На инвазивной ИВЛ: SpO_2 86–90%. ЧСС 92 в минуту. АД 117/58 мм.рт.ст., лихорадка на

гипертермических цифрах. Проведено Эхо-КГ: полости сердца не дилатированы. Систолическая и диастолическая функции сохранены. Регургитация 1 степени на трикуспидальном клапане. Косвенные признаки легочной гипертензии. «Следы» жидкости в полости перикарда. В мазке из носоглотки на COVID-19 методом ПЦР от 24.11.21 обнаружена РНК коронавируса 2019 — nCoV №7070. Посев крови на стерильность от 25.11.22: нет роста. Посев мокроты на флору от 25.11.21: рост *Acinetobacter baumannii* 1-й степени об-сем., резистентна к гентамицину, амикацину, цифпрофлоксацину, левофлоксацину, меропенему, имипинему, тобрамицину, триметоприм-сульфату. Гликемический профиль от 25.11.21. (8.00; 14.00; 20.00 — 10,0; 6,6; 7,1 ммоль/л) свидетельствовал о сохраняющейся гликемии. В общем анализе крови появились признаки анемии легкой степени (уровень гемоглобина — 115–108 г/л), вырос лейкоцитоз ($9,8 \times 10^9$ /л), нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (п/я — 11%, с/я — 75%), сохранялась тромбоцитопения на прежнем уровне. По результатам биохимического анализа крови в динамике наблюдалась гипопроотеинемия (61,0 — 52,7 г/л), уровень глюкозы 27.11.21. достигал 9,1 ммоль/л, холестерин — 5,18 ммоль/л. Со стороны гемостаза: уровень D-димера снизился до 1,96 мкг/мл.

На 3–4 дни госпитализации (28–29.11) состояние прогрессивно ухудшалось: отсутствие реакции на осмотр, значительное снижение мышечного тонуса, отсутствие рефлексов, субфебрильные показатели температуры тела, склонность к гипотонии. SpO₂ — 92%, ЧСС — 78/мин. АД — 112/52 мм.рт.ст. В связи с появлением подкожной эмфиземы в правой подключичной области, была осуществлена консультация детского хирурга. По результатам дополнительных обследований, в общем анализе крови вырос нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты — $19,4 \times 10^9$ /л; п/я — 7%; с/я — 83%), СОЭ — 30 мм/час, сохранялась тенденция к снижению уровня гемоглобина (103 г/л).

В соответствии с методическими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ (версия 2 от 03.07.2020), получала лечение: инвазивная ИВЛ, противовирусная терапия — иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием Интерферон альфа-2b (Interferon alfa-2b) — (Виферон) в суппозиториях 1 000 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза/сутки (через 12 ч ежедневно); противовирусный препарат Умифеновир (Umifenovir) — (Арбидол) в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь (готовая суспензия) в разовой дозе по 100 мг 4 раза/сутки (каждые 6 ч); лекарственный препарат с иммуномодулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием — Интерферон альфа-2b (Interferon alfa-2b) — (Гриппферон) в виде назальных капель 3000 ЕД 5 раз/день интраназально; антибактериальная терапия: антибиотик класса карбапенемов — Меропенем (Meropenem) по 1,0 в/в 3 раза/сутки; антибиотик класса оксазолидино-

нов — Линезолид (Linezolid) по 600 мг в/в 2 раза/сутки; глюкокортикостероид — Дексаметазон (Dexamethasone) в суточной дозе 20 мг в/в капельно; антикоагулянтная терапия — Эноксапарин натрия (Enoxaparin sodium) — (Эниксум) 1 амп/1 шприц (0,6 мл) 2 р/д п/к; дегидратационная терапия — Магния сульфат (Magnesii sulfas) 25% по 10 мл 2 раза/сутки в/в капельно; инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с целью дезинтоксикации в объеме физиологических потребностей; симптоматическая — противогрибковый лекарственный препарат — Флуконазол (Fluconazole) 200 мг в/в 1 раз/сутки; лекарственный препарат — желез желудка секрецию понижающее средство — протонного насоса ингибитор — Омепразол (Omeprazole) по 40 мг 2 раза/сутки перорально; гепатопротекторное средство — Глицирризиновая кислота + Фосфолипиды (Glycyrrhizic acid + Phospholipides) — (Фосфоглив) по 2 капсулы перорально 3 раза/сутки.

На 8-е сутки заболевания (30.11.21) продолжается инвазивная ИВЛ. SpO₂ 81%, ЧСС 100/мин. АД 108/52 мм.рт.ст. Состояние ребенка крайне тяжелое: прогрессирует полиорганная недостаточность. Температура тела — на субфебрильных показателях (37,2–37,6°C), на осмотр не реагирует, мышечный тонус резко снижен, рефлексы отсутствуют, кожа бледная, гипотония, пастозность лица, кистей и стоп, в правой подключичной области — подкожная эмфизема. В биохимическом анализе крови снижались показатели печеночных трансаминаз (АЛТ — 44 ЕД/л; АСТ — 36 ЕД/л). Стабильно высокими оставались показатели воспаления: СРБ (276,7 мг/л), ферритина (593 мг/л), креатинкиназы (КФК до 410 Ед/л), показатель холестерина оставался 5,1 ммоль/л. По результатам коагулограммы, маркирующей состояние гемостаза, наблюдались признаки гипокоагуляции: снижение уровня D-димера (1,01 мкг/мл), увеличение АЧТВ до 63 сек.

Особый акцент хочется сделать на результатах прокальцитонинового теста (PCT). При поступлении (23.11.21) PCT составлял 2 нг/мл, с последующих суток и все дни госпитализации (в динамике) $\leq 0,5$ нг/мл. Интересным представляется отсутствие параллелизма между данным показателем и наличием септического очага, что подтверждено бактериологически при жизни и на основе полученного аутопсийного материала.

На Эхо-КГ от 29.11.21, по сравнению с исследованием от 24.11.21, увеличилась легочная гипертензия (СДЛА 45). Правые камеры сердца увеличены в размерах (S пп 22 см², ПЖ 3,8 см). Общая сократительная способность сохранена (Дд 4,4 см, Дс 2,8 см, ФВ 71%). «Следы» жидкости в полости перикарда. Остальные данные прежние. По результатам УЗИ органов брюшной полости: свободной жидкости в брюшной полости не выявлено, в почках повышена эхогенность коркового слоя, гипоехогенны пирамидки. Ишемизация коркового слоя.

30.11.21.13:30 — состояние с резкой отрицательной динамикой: брадикардия с переходом в асистолию; пульс, АД не определяется, проводились реанимационные мероприятия в течение 30 минут — без эффекта. В 14:00 констатирована биологическая смерть.

Был выставлен заключительный клинический диагноз: Основной: коронавирусная инфекция, подтвержденная методом ПЦР от 24.11.21 г. №7070, тяжелое течение. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония, смешанной этиологии (бактериальная + вирусная), острое течение, тяжелой степени тяжести. ДН III степени. ОРДС. Полиорганный недостаток: сердечно-сосудистая недостаточность, печеночно-почечная недостаточность. Сепсис: менингоэнцефалит, кардит, гепатит. Отек головного мозга. Малая ограниченная эмфизема подключичной области справа.

Фон: морбидное ожирение (нельзя исключить синдромальные формы ожирения), осложненное нарушением толерантности к глюкозе. Висцерозность. Вторичный ИДС, комбинированный, системный, тяжелой степени.

Сопутствующий: анемия смешанной этиологии, легкой степени тяжести.

Диагноз патологоанатомический:

Основное заболевание: новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелая форма (ПЦР мазка из носа на COVID-19 № 2411 от 24.11.2021 г.: РНК коронавируса 2019-н CoV обнаружена; двусторонняя субтотальная пневмония вирусно-бактериальной этиологии. Острый эрозивный трахеит.

Фон: морбидное ожирение. Висцерозность. Вторичный иммунодефицит.

Осложнения: Сепсис, септицемия: (микробиологическое исследование аутопсийного материала (ткань правого и левого легких, печени, почек, головного мозга) №1948 от 07.12.2021 г.: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) с исходом в септический шок. Полиорганный недостаток: ДН III степени, ОРДС с преобладанием поздней (пролиферативной) фазы: интерстициальный отек, очаговый внутриальвеолярный отек, ателектазы и дистелектазы, гиалиновые мембраны. Стазы и сладжи в сосудах микроциркуляторного русла и среднего калибра; сердечно-сосудистая недостаточность, печеночно-почечная недостаточность; отек головного мозга.

Заключение

Приведенный клинический случай подтверждает, что морбидное ожирение в детском и подростковом возрасте должно рассматриваться в качестве фактора риска тяжелого течения COVID-19. Сделанный нами вывод согласуется и с результатами исследований отечественных и зарубежных коллег. Так, например, Tsankov B.K. et al (2021) в систематическом обзоре и мета-анализе продемонстрировали, что для детей с морбидным ожирением относительный риск развития

неблагоприятного течения COVID-19, в т.ч. летального исхода, в несколько раз выше, чем для пациентов без сопутствующей патологии [7].

С учетом стратификации риска, педиатрические пациенты, имеющие избыточную массу тела, должны быть выделены в группу детей, нуждающихся в особом внимании врачей. Необходимо использование индивидуально-ориентированного подхода, включающего своевременную оценку динамики состояния, а также внедрение в практическую деятельность комплекса превентивных мероприятий, в т.ч. вакцинацию детей данной группы риска.

Литература / References:

1. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии. Ожирение и метаболизм. 2020; 17(4):375–384.
[Demidova T.Yu., Volkova E.I., Gritskovich E.Yu. Features of the course and consequences of COVID-19 in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Ozhireniye i Metabolizm=Obesity and Metabolism*. 2020; 17(4):375–384. (In Russ.)
doi: <https://doi.org/10.14341/omet12663>
2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Nerurkar P V, ed. *Obes Facts*. 2015; 8(6):402–424.
doi: <https://doi.org/10.1159/000442721>
3. United Nations Children's Fund UNICEF Geneva World Heal Organ; 2022 [Cited 2022 June, 4]. [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/documents/prevention-overweight-and-obesity-children-and-adolescents>
4. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020; 370:m3249.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m3249>
5. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28:1195–1199.
<https://doi.org/10.1002/oby.22831>
6. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IRL, Contini AA, Ued FDV. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Sep-Oct; 96(5):546–558.
<https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.07.001>
7. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauv   LJ, Vallance BA, Jacobson K. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb; 103:246–256.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163>
8. Cheng WA, Turner L, Marentes Ruiz CJ, Tanaka ML, Congrave-Wilson Z, Lee Y, Jumarang J, Perez S, Peralta A, Pannaraj PS. Clinical manifestations of COVID-19 differ by age and obesity status. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Mar; 16(2):255–264.
<https://doi.org/10.1111/irv.12918>

Статья поступила 30.06.22

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

Клинический случай новой коронавирусной инфекции с поражением сердца у ребенка

Е. А. ГАШИНА¹, Е. Ф. ЛОБОВА¹, Е. П. ШЕФЕР²

¹Омский государственный медицинский университет Минздрава России,

²ГДКБ №3 г. Омска, инфекционный стационар

Продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции позволяет открывать новые сведения о клиническом течении заболевания. Несмотря на более редкую регистрацию и легкое течение COVID-19 у детей, появляются данные о более тяжелых проявлениях, в том числе, поражения сердечно-сосудистой системы. Воздействие SARS-CoV-2 может приводить к развитию миокардитов, нарушению ритма, сердечной недостаточности и др.

По данным инфекционного стационара г. Омска, изменения со стороны сердца регистрировались у 5,8% госпитализированных детей с COVID-19. В статье представлен клинический случай новой коронавирусной инфекции у ребенка 15 лет, находившегося на лечении в инфекционном стационаре БУЗОО ГДКБ №3 г. Омска. Диагноз был подтвержден путем исследования мазков из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Особенностью течения инфекции у данного пациента явилось развитие миокардита на фоне заболевания средней степени тяжести без наличия коморбидной патологии.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция, миокардит, COVID-19

A clinical case of the new coronavirus infection with cardiac involvement in a child

E. A. Gashina¹, E. F. Lobova¹, E. P. Shefer²

¹Omsk State Medical University

²Omsk Oblast City Children's Clinical Hospital №3, Infectious Diseases Hospital

The ongoing pandemic of the new coronavirus infection allows us to discover new information concerning the clinical course of the disease. Despite the rarer registration and mild course of COVID-19 in children, we get new data on more severe manifestations in the form of damage to various organs including cardiovascular system. SARS-CoV-2 can lead to myocarditis development, arrhythmia, heart failure, etc.

According to an infectious diseases hospital in Omsk, heart changes were recorded in 5.8% of hospitalized children with COVID-19. The article presents a clinical case of the new coronavirus infection in a child of 15 years old who was on treatment in the infection diseases hospital of Budgetary Healthcare Institution of Omsk Oblast City Children's Clinical Hospital №3 of Omsk. The diagnosis was confirmed by examining nasopharyngeal smears for evidence of RNA SARS-CoV-2 by PCR. The course of infection in this patient is characterized by myocarditis development following medium severity disease without comorbid pathology.

Keywords: children, new coronavirus infection, myocarditis, COVID-19

Для цитирования: Гашина Е.А., Е.Ф. Лобова, Е.П. Шефер. Клинический случай новой коронавирусной инфекции с поражением сердца у ребенка. Детские инфекции. 2022; 21(3):52-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-52-55

For citation: Gashina E.A., E.F. Lobova, E.P. Shefer. A clinical case of the new coronavirus infection with cardiac involvement in a child. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(3):52-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-52-55

Информация об авторах:

Гашина Елена Александровна (Gashina E., PhD), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; l.gashina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4800-5092>

Лобова Елена Федоровна (Lobova E., PhD), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; lobova-lf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4315-5120>

Шефер Екатерина Петровна (Shefer P.), заместитель главного врача по медицинской части, ГДКБ №3 г. Омска, инфекционный стационар; ecaterina.shefer.1973@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5759-6288>

С появлением COVID-19 медицинская общественность постоянно сталкивается с различными аспектами нового заболевания. Большое количество исследований, проведенных с начала пандемии в 2019 году, открыло новые факты, позволяющие понять особенности этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения данной инфекции. Данные научных публикаций показывают, что новая инфекция в 2020–2021 гг. реже регистрируется у детей и протекает преимущественно в легких и среднетяжелых формах [1, 2]. По данным исследования COVID-19 у детей в РФ, проведенного в первом полугодии 2020 года, их доля среди заболевших составляла 8,4% и преобладала легкая степень тяжести (49,9%) [3]. Результаты исследования, проведенного в г. Омске осенью 2020 года, также свидетельствовали о низкой заболеваемости у детей — 3,8% от всех заболевших COVID-19, при этом инфекция также протекала преимущественно в легкой форме у 61,8% [4]. Однако, начиная с октября 2020 года, педиатры впервые столкнулись с более тяжелым течением COVID-19 за счет вовлечения в инфекционный процесс сердечно-сосудистой системы.

Известно, что поражения сердца могут развиваться при различных инфекционных заболеваниях и особенно вирусной этиологии. Среди вирусов, способных поражать сердце, выявляются такие как вирус гриппа, энтеровирусы, аденовирусы, герпесвирусы и другие [5]. По данным И.В. Бабаченко, кардиальные поражения при острых респираторных инфекциях встречаются у 28% детей [6]. Например, при гриппе и острых респираторных инфекциях поражение миокарда выявляется у 2% пациентов, однако по результатам аутопсии доля миокардитов значительно выше [7]. Трудности диагностики миокардитов у детей связаны с атипичностью клинической картины, поэтому они чаще диагностируются с помощью дополнительных методов исследования. Поражение сердца при инфекционных заболеваниях обусловлено как прямым кардиотропным действием вирусов, так и воздействием токсинов и провоспалительных цитокинов. В поражении сердца значимо и опосредованное влияние гипоксии при тяжелом поражении респираторной системы [8].

Воздействие SARS-CoV-2 через ACE2 рецептор, который представлен в сердце и эндотелии сосудов, может приводить к прямому поражению данных органов,

что клинически отражается в виде миокардитов, нарушении ритма, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда [9]. Установлены и другие патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19, такие как ишемия и повреждение в результате «цитокинового шторма». По данным Е.А. Коган и соав., доказано существование вирусного миокардита при COVID-19 на основании детекции белка нуклеокапсид и spike-белка SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах, клетках воспалительного инфильтрата и эндотелии сосудов [10]. Чаще эти нарушения выявляются у пациентов с сопутствующими заболеваниями и коррелируют с возрастом и тяжестью течения. Так, по данным S. Shi et al., изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены у 19,7% взрослых с новой коронавирусной инфекцией [11]. В настоящий момент имеются только единичные публикации, посвященные кардиологической патологии у детей при коронавирусной инфекции, как правило, представленные отдельными клиническими случаями или небольшими сериями [12,13]. Описание новых вариантов течения коронавирусной инфекции у детей расширяет наше представление о данной инфекции.

Цель: демонстрация особенностей течения новой коронавирусной инфекции с поражением сердца у подростка.

Материалы и методы. Получено информированное согласие родителей. Представлен клинический случай наблюдения новой коронавирусной инфекции с поражением сердца у ребенка 15 лет, находившегося на лечении в инфекционном стационаре БУЗОО ДГБН^{№3} г. Омска. Публикация материала была одобрена этическим комитетом Омского государственного медицинского университета Минздрава РФ (протокол от 08 февраля 2019 г. №110).

За период с марта по декабрь 2020 года в БУЗОО ДГБН^{№3} г. Омска было пролечено 188 детей в возрасте от 12 месяцев до 17 лет 11 месяцев с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U 07.1)». Изменения со стороны сердца регистрировались у 11 пациентов (5,8%) в возрасте от 6 до 17 лет. Их них у 3 детей был диагностирован миокардит, у 6 — перикардит, у 2 — миоперикардит. В 2 последних случаях миоперикардит был одним из проявлений мульти-системного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19. Среди детей с миокардитами у одного отмечалась сочетанная инфекция COVID-19 и ВЭБ, у второго была сопутствующая патология. Мы описываем клинический случай моноинфекции у здорового подростка.

Клиническое наблюдение. Ребенок Ф., 15 лет, находился в инфекционном стационаре БУЗОО ДГБН^{№3} г. Омска с 11.02.2021 по 10.03.2021.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что у ребенка имел место контакт с бабушкой, больной новой коронавирусной инфекцией (находилась на стационарном лечении по поводу пневмонии, ПЦР на COVID-19 положительная). От гриппа ребенок не привит, за пределы г. Омска и Омской области не выезжал. Обучается в средней школе, 9 класс. В спортивных секциях не занимается.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности. Беременность протекала без особеннос-

тей. Роды в срок. Прививки по календарю. Перенесенные заболевания: ОРВИ 3—4 раза в год, ветряная оспа в возрасте 4 лет, пневмония в возрасте 10 лет.

Заболевание началось остро 09.02.2021 г. с появления симптомов интоксикации: слабость, снижение аппетита. На 2—3 день заболевания повысилась температура до 38,1 °С и появился редкий кашель. Сохраняющаяся лихорадка в течении 3-х дней и тесный контакт с больным COVID-19 послужили поводом для обращения за медицинской помощью и последующей госпитализацией в инфекционный стационар БУЗОО ДГБН^{№3} с диагнозом: Острое респираторное заболевание, фарингит. Пневмония? Сопутствующий диагноз: контакт по COVID-19.

При поступлении в инфекционный стационар продолжал лихорадить от 37,5 до 39 °С. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы одинаково, сохраняется кашель, ЧД 22 в минуту, SpO₂ 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный с ЧСС 96—120 ударов в минуту. Общеклинические анализы в пределах возрастной нормы. В биохимическом анализе крови уровень трансаминаз не повышен (АлАТ — 13 ед/л, АсАТ — 21 ед/л). До получения результата обследования на новую коронавирусную инфекцию пациент ведется как больной острой респираторной инфекцией и получает симптоматическую терапию.

В течение 4—7 дней заболевания сохранялась фебрильная лихорадка (37,3—39 °С) с колебаниями температуры в течении суток в 1,5—2,0 °С, сухой редкий кашель, вялость, сонливость, снижение аппетита. При объективном обследовании отмечалась тахикардия (96—100 ударов в минуту), соответствующая степени повышения температуры. Частота дыхания и сатурация соответствовали норме (ЧД 20 в минуту, SpO₂ 98—99%). Тоны сердца ясные, ритм правильный. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Отмечались колебания артериального давления от 120/80 мм рт.ст. до 130/73 мм рт.ст.

По результатам МСКТ (5 день заболевания), выявлена левосторонняя полисегментарная пневмония КТ-2 (вовлечение легочной паренхимы левого легкого 35%). На серии МСКТ органов грудной полости грудная клетка правильной формы. Во всех долях левого легкого определяются участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», с зонами консолидации и уплотнением легочного интерстиция в структуре, различной формы и размеров, с нечеткими контурами. В правом легком очагово-инфильтративных изменений не выявлено. Сосудистый рисунок не деформирован, просветы бронхов прослеживаются до субсегментарных, не деформированы. Средостение обычной конфигурации, не смещено. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. В плевральных полостях жидкости не определяется. Деструктивных изменений не определяется.

По результатам ЭКГ (5 день заболевания) — синусовый ритм с частотой 62—77 ударов в минуту. Горизонтальное положение ЭОС. В общем анализе крови отмечалась выраженная лейкопения — 3,0 × 10⁹ /л. Получен положительный результат определения РНК корона-

вируса COVID-19 в материале соскоба из носа и ротоглотки и выставлен диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторно подтвержденная, средней степени тяжести. Внебольничная левосторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести, ДН 0 ст. Ребенок ведется в полном соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9. В качестве противовирусной терапии был назначен умифеновир в возрастной дозировке.

Учитывая сохраняющиеся жалобы, такие как недомогание, слабость, снижение аппетита; с 6 дня болезни выявление приглушенности тонов сердца при аускультации и на 7 день болезни — брадикардии (40–50 ударов в минуту) в горизонтальном положении, ощущение дискомфорта в грудной клетке при глубоком вдохе, появление тахикардии после физической нагрузки, ребенку были назначены дополнительные исследования.

Основные биохимические показатели крови соответствовали возрастным нормам (АлАТ — 16 ед/л, АсАТ — 20 ед/л, ЛДГ — 289 ед/л). Отмечалось повышение КФК до 206 ед. Прокальцитонин тест — результат менее 0,5 нг/мл. Выявлены изменения в коагулограмме — повышение фибриногена до 3,55 г/л, ПТИ до 109%, РФМК до 11 мг/л, показатели АЧТВ и МНО в пределах возрастной нормы (29,7 с и 1,11 с соответственно).

На ЭКГ в динамике (7 день болезни): синусовый ритм (ЧСС 44–51 ударов в минуту), выраженная брадикардия; горизонтальное положение ЭОС; неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография (7 день болезни). Увеличена полость левого предсердия (3,7 см). Увеличен конечно-систолический размер левого желудочка (5,1 см). Септальные дефекты не визуализируются. Клапанный аппарат сердца без видимых изменений. Незначительная митральная регургитация. Незначительная трикуспидальная регургитация. Градиент давления в нисходящей аорте 9,8 мм рт.ст. Снижена сократительная способность миокарда (ФВ 51%, ФУ 26%). Листки перикарда утолщены, между листками перикарда регистрируется неоднородное эхо-негативное пространство в систолу 4–5 мм, в диастолу — 3 мм. Заключение: ЭхоДКГ — признаки миокардита.

Учитывая клинико-эпидемиологические данные: связь с вирусной инфекцией, появления признаков поражения сердца на 5–7 день течения COVID-19, жалобы на слабость, снижение аппетита, ощущение дискомфорта в грудной клетке при глубоком вдохе, наличие брадикардии и неполной блокады правой ножки пучка Гиса на ЭКГ, повышения артериального давления, приглушенность сердечных тонов, появление тахикардии после физической нагрузки и изменения при проведении дополнительных функциональных исследований (дилатация левых отделов сердца с нарушением сократительной способности миокарда) был выставлен диагноз: Острый вирусный миокардит, нарушение сердечного ритма: синусовая брадикардия, НК 1. Поражение сердца в данном случае расценивалось как осложнение новой коронавирусной инфекции. Ребенку были проведены бактери-

ологическое исследование материала из зева на микрофлору и ПЦР на респираторные вирусы, получены отрицательные результаты. Была проведена коррекция объема инфузионной терапии с добавлением антигипоксантов, иммунотерапия, антикоагулянты.

В динамике на фоне проводимого лечения (12 день болезни) активных жалоб пациент не предъявлял, самочувствие улучшилось. При объективном обследовании сохранялась брадикардия с ЧСС 47–55 ударов в минуту. При биохимическом исследовании выявлено увеличение С-реактивного белка, АлАТ (АлАТ — 67 ед/л, АсАТ — 20 ед/л). Показатели коагулограммы — в пределах нормы. На ЭКГ в динамике (12 день болезни): синусовый ритм (ЧСС 45–64 ударов в минуту), выраженная брадикардия; горизонтальное положение ЭОС; неполная блокада правой ножки пучка Гиса; желудочковая экстрасистолия. По результатам объективного обследования и ЭКГ, брадикардия сохранялась до 18 дня болезни. По результатам МСКТ КТ — признаки интерстициальных изменений левого легкого: остаточные воспалительные изменения (вовлечение легочной паренхимы до 5%), уменьшение объема и плотности изменений в легких. РНК коронавируса COVID-19 в материале соскоба из носа и ротоглотки методом ПЦР оставалась положительной.

На третьей неделе заболевания в биохимическом исследовании сохранялось увеличение С-реактивного белка, АлАТ (АлАТ — 175 ед/л, АсАТ — 40 ед/л). На ЭКГ в динамике — без патологических изменений: синусовый ритм (ЧСС 64–75 ударов в минуту), горизонтальное положение ЭОС. На ЭхоДКГ на 21 день болезни выявлено: полости сердца не увеличены, толщина и экскурсия стенок сердца в пределах нормы. Септальные дефекты не визуализируются. Клапанный аппарат сердца без видимых изменений. Сократительная способность миокарда сохранена (ФВ 67%, ФУ 37%). АХЛЖ. У пациента регистрируется длительное выделение РНК коронавируса COVID-19 в материале из носоглотки.

Учитывая длительное выделение вируса COVID-19, ребенок продолжал находиться в стационаре, и был выписан на 30 день болезни в удовлетворительном состоянии с основным диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторно подтвержденная, средней степени тяжести. Внебольничная левосторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести, ДН 0 ст. Осложнение: Острый вирусный миокардит, средней степени тяжести, НК 1. Сопутствующий диагноз: АХЛЖ.

Заключение

На сегодняшний день имеется много публикаций о вовлечении сердечно-сосудистой системы в инфекционный процесс при тяжелом течении COVID-19, в основном у пожилых пациентов с коморбидной патологией. Развитие таких повреждений у детей освещено в доступной научной литературе мало. Так, по данным Александрович Ю.С. и др., острые повреждения миокарда отмечаются у 7–20% пациентов с новой коронавирусной инфекцией, преимущественно при тяжелых формах заболевания и особенно при мультисистемном вос-

палительном синдроме (MIS-C), связанном с COVID-19 [14]. По данным Grimaud M. et al., у 76 % детей с мультисистемным воспалительным синдромом отмечается развитие миокардита [15]. В отличие от имеющихся публикаций особенностью данного клинического случая является развитие миокардита у ранее здорового подростка. Первые признаки поражения сердца появились у ребенка в конце первой недели заболевания на фоне текущего инфекционного процесса. По данным литературы, возможно развитие миокардита как в ранние сроки заболевания, так и в поздние сроки от 3–4 недель до 6–8 мес. после острой фазы COVID-19 [16]. Поражение сердца у данного пациента мы не можем объяснить другими причинами, так как настоящему заболеванию не предшествовали респираторные инфекции, а также исключена микст-инфекция. Клинические проявления были слабо выражены и неспецифичны (жалобы на слабость, снижение аппетита, ощущение дискомфорта в грудной клетке при глубоком вдохе, повышение артериального давления, приглушенность сердечных тонов, появление тахикардии после физической нагрузки). Доказательством миокардита у этого пациента послужили изменения, выявленные с помощью инструментальных методов исследования, а именно наличие брадикардии, желудочковых экстрасистол и неполной блокады правой ножки пучка Гиса на ЭКГ и изменений при ЭхоДКГ (дилатация левых отделов сердца с нарушением сократительной способности миокарда).

Таким образом, на приведенном клиническом примере мы видим, что существует риск поражения сердца у здоровых детей с новой коронавирусной инфекции с различной степенью тяжести. Данный клинический случай свидетельствует о сложности клинической диагностики и важности более раннего применения инструментальных методов для выявления патологии сердца у детей при COVID-19.

Литература /References:

- Shen K, Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr.* 2020; 16(3):219–221. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020; e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
- Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия.* 2020; 99(6):57–62. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatrics.* 2020; 99(6):57–62. (In Russ.)]
- Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф., Безрукова Л.А. Коронавирусная инфекция у детей в Омской области. *Детские инфекции.* 2020; 19(4):30–33. [Belan Yu.B., Gashina E.A., Lobova E.F., Bezrukova L.A. Coronavirus infection in children in Omsk region. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(4):30–33. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-30-33 (In Russ.)]
- Hu J, R. Florido, E. Lipson et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *J. Cardiovasc. Res.* 2019 Apr 15; 115(5):868. doi: 10.1093/cvr/cvz082.
- Бабаченко И.В., Левина А.С., Чупрова С.Н., Шарипова Е.В. Поражения сердца при респираторных инфекциях у детей. *Журнал инфектологии.* 2016; 8(4):20–25. [Babachenko I.V., Levina A.S., Chuprova S.N., Sharipova E.V. Cardiac involvement during respiratory infections in children. *Zhurnal Infektologii.* 2016; 8(4):20–25. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-20-25 (In Russ.)]
- Дерюгин М.В., С.А. Бойцов. Хронические миокардиты. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005:288. [Deryugin M.V., S.A. Boytsov. Chronic myocarditis. Saint-Petersburg: ELBI-SPb, 2005:288.]
- Nishiga M, Wang D.W, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17:543. https://doi.org/1038/s41569-020-0413-9
- Zhang H, Penninger JM, Li Y., et al. Angioten-sin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 re-ceptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020 Apr; 46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
- Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С., Благова О.В., Жарков Н.В., Айнетдинова Д.Х., Демьяшкин Г.А. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. *Архив патологии.* 2021; 83(4):5–13. [Kogan E.A., Kukleva A.D., Berezovskij Yu.S., Blagova O.V., Zharkov N.V., Ajnetdinova D.H., Demyashkin G.A. Clinical and morphological characteristics SARS-CoV-2-associated myocarditis confirmed by the existence of RNA and viral proteins in myocardial tissue. *Arhiv Patologii.* 2021; 83(4):5–13. https://doi.org/10.17116/patol2021830415 (In Russ.)]
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020:e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
- Ferrero P, Piazza I, Bonino C, Ciuffreda M. Patterns of myocardial involvement in children during COVID-19 pandemic: Early experience from northern Italy. *Ann Pediatr Card* 2020; 13(3):230–233. doi: 10.4103/apc.APC_77_20
- Fischer Q, Brillat-Savarin N, Ducrocq G, Ou P Case report of an isolated myocarditis due to COVID-19 infection in a paediatric patient. *Eur Heart J Case Rep.* 2020 Jul 3; 4(F11):1–5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa180.
- Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17(3). [Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. and al. Clinical features and management of the disease caused by coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. *Pediatricskaya Farmakologiya.* 2020. 17(3). DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123 (In Russ.)]
- Grimaud M., Starck J., Levy M. et al. Acute myocarditis and multi-system inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care.* 2020; 10(1):69.
- Благова О.В., Коган Е.А. Миокардит: диагностика и лечение в период пандемии. *Consilium Medicum.* 2021; 23(10):742–749. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200668 [Blagova O.V., Kogan E.A. Myocarditis: diagnostics and treatment during the pandemic. *Consilium Medicum.* 2021; 23(10):742–749. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.200668 (In Russ.)]

Статья поступила 11.03.2022

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

Новая коронавирусная инфекция у ребенка с тяжелым вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, на фоне острого лимфобластного лейкоза

С. М. Безроднова¹, Н. А. Яценко², Г. М. Сиражов¹, Ю. Н. Кашина²

¹Ставропольский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения России, Ставрополь, Россия,

²Краевая специализированная клиническая инфекционная больница, Ставрополь, Россия

По имеющимся данным, у детей чаще встречаются бессимптомные и легкие формы новой коронавирусной инфекции, а также более благоприятный исход заболевания по сравнению со взрослыми пациентами. На детей приходится около 15% от всех случаев COVID-19, зафиксированных в стране. В настоящее время появляется все больше сообщений о тяжелых и даже летальных случаях новой коронавирусной инфекции у детей. Развитие тяжелых форм COVID-19 характерно для детей из групп риска. Повышенный интерес представляют особые группы пациентов детского возраста, такие как дети с иммунодефицитами разной этиологии.

Представлен клинический случай новой коронавирусной инфекции с летальным исходом у ребенка 10 лет с тяжелым вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, на фоне острого лимфобластного лейкоза.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, вторичный иммунодефицит, дети

New coronavirus infection in a child with severe secondary immunodeficiency associated with hematopoietic stem cell transplantation against the background of acute lymphoblastic leukemia

S. M. Bezrodnova¹, N. A. Yatsenko², G. M. Sirazhov¹, Yu. N. Kashina²

¹Stavropol State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation,

²Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Stavropol, Russia

Children are more likely to have asymptomatic and mild forms of novel coronavirus infection, as well as a more favorable outcome of the disease compared to adult patients. Children account for about 15% of all cases of COVID-19 recorded in the country. There are more and more reports of severe and even fatal cases of a new coronavirus infection in children. The development of severe forms of COVID-19 is typical for children at risk. Of particular interest are special groups of pediatric patients, such as children with immunodeficiencies of various etiologies.

A clinical case of a new coronavirus infection with a fatal outcome in a 10-year-old child with severe secondary immunodeficiency associated with hematopoietic stem cell transplantation against the background of acute lymphoblastic leukemia is presented.

Keywords: new coronavirus infection, secondary immunodeficiency, children

Для цитирования: С.М. Безроднова, Н.А. Яценко, Г.М. Сиражов, Ю.Н. Кашина. Новая коронавирусная инфекция у ребенка с тяжелым вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, на фоне острого лимфобластного лейкоза. Детские инфекции. 2022; 21(3): 56-60. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-56-60

For citation: Bezrodnova S.M., N.A. Yatsenko, G.M. Sirazhov, Yu.N. Kashina. New coronavirus infection in a child with severe secondary immunodeficiency associated with hematopoietic stem cell transplantation against the background of acute lymphoblastic leukemia. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 56-60. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-56-60

Информация об авторах:

Безроднова Светлана Михайловна (Bezrodnova S.), д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; bezrodnova.s@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6349-8796>

Яценко Наталья Александровна (Yatsenko N.), к.м.н., главный врач, Краевая специализированная клиническая инфекционная больница, Ставрополь; natali.yanet@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4353-4777>

Сиражов Гаджи Махмудпандиевич (Sirazhov G.), ординатор кафедры педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; dr.sir@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7762-7790>

Кашина Юлия Николаевна (Kashina Yu.), зав. детским инфекционным отделением, Краевая специализированная клиническая инфекционная больница, Ставрополь; i8552@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1071-1466>

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала серьезной проблемой во всем мире. В настоящее время заболело более 400 миллионов человек, более 5,7 миллионов погибли [1]. Что касается детского населения, на ранних стадиях пандемии доля подтвержденных случаев COVID-19 среди детей была минимальной, в связи с чем были сделаны выводы о низкой восприимчивости детей к SARS-CoV-2 [2, 3, 4]. Последующие исследования показали, что дети и подростки, так же как и взрослые, имеют высокую восприимчивость к SARS-CoV-2, однако у подавляющего

большинства детей заболевание протекает в бессимптомной или легкой форме, поэтому истинная распространенность COVID-19 среди детей недооценивается в связи с низким уровнем тестирования среди них [5]. Тем не менее, появляется все больше сообщений о тяжелых и даже летальных случаях у детей [6, 7]. Пандемия создает многочисленные проблемы для детей с онкологическими заболеваниями, поскольку у них ослаблен иммунитет, часто прерывается лечение в связи с карантинном, а попав в больницу, они имеют высокий риск заражения COVID-19. Имеются противоречивые дан-

ные о течении новой коронавирусной инфекции у детей с гемобластозами. В систематическом обзоре, опубликованном Dorantes-Acosta et al. (июнь 2020 г.), было проанализировано 8 публикаций, в которые включены 110 детей с онкологическими заболеваниями, перенесшие COVID-19. Большинство случаев были зарегистрированы у детей с острым лейкозом, выживаемость составила 100% [8]. В обзоре, опубликованном Меена J.P. (март 2021 г.), сообщалось о менее благоприятных исходах. В анализ были включены 33 исследования и 226 детей со злокачественными новообразованиями, у которых был выявлен SARS-CoV-2. Было госпитализировано 57% пациентов, а смертность составила 4,9%, что существенно выше, чем в детской популяции в целом [9]. Таким образом, однозначных данных о риске тяжелого течения COVID-19 у детей с вторичным иммунодефицитом нет.

Цель исследования: демонстрация случая заболевания новой коронавирусной инфекцией у ребенка с тяжелым вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, на фоне острого лимфобластного лейкоза.

Клиническое наблюдение. 22.07.2021 пациентка А. 10 лет обратилась за медицинской помощью в краевую клиническую инфекционную больницу с жалобами на повышение температуры до 38,7°C, влажный кашель, заложенность носа, потерю обоняния, боли в животе, жидкий стул 1 раз в день, рвоту на высоте кашля, общую слабость, вялость, головокружение, потемнение в глазах, сыпь на теле.

Из анамнеза заболевания известно, что заболевание дебютировало с повышения температуры до субфебрильных цифр, появления гастритического синдрома, в динамике лихорадка приобрела фебрильный характер, присоединился респираторный синдром. На 4-е сутки заболевания взят мазок со слизистой носо-, ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 (ПЦР), получен положительный результат. Амбулаторно получала умифеновир (арбидол), цефиксим (панцеф). В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, прогрессированием синдромов, наличием преморбидного фона на 7-е сутки заболевания была госпитализирована в инфекционный стационар.

Эпидемиологический анамнез был отягощен: пациентка за 7 дней до начала заболевания была выписана из НМИЦ им. В.А. Алмазова г. Санкт-Петербург, где проходила стационарное лечение по поводу острого лимфобластного лейкоза. На второй день после выписки вернулась в г. Ставрополь на самолете.

Из анамнеза жизни — от 4 беременности (1 — самопроизвольное прерывание, 2 — роды, 3 — «замершая» беременность), настоящая беременность протекала на фоне анемии во второй половине, гипотонии, повышения тонуса матки. Роды вторые, срочные. Раннее развитие протекало без особенностей, профилактические прививки проводились по возрасту. Аллерго-

логический анамнез не отягощен. Наследственных заболеваний нет.

В начале сентября 2019 года ребенка начали беспокоить боли в животе, осмотрена гастроэнтерологом, выполнено УЗИ органов брюшной полости — выявлена гепатоспленомегалия. При обследовании в гемограмме — лейкоцитоз 323 тыс/мкл, тромбоцитопения. Экстренно госпитализирована в отделение гематологии КДКБ г. Ставрополь. По результатам миелограммы — бласты 93,5%, ОЛЛ? Для продолжения обследования и лечения 18.09.2019 переведена в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». На основании проведенного обследования у ребенка диагностирован острый лимфобластный лейкоз, B-II иммунологический вариант с t (9;22). 19.09.2019 начата программная терапия в соответствии с протоколом ALL MB 2015 для группы F. С 13.04.2020 по 22.04.2020 проведен курс лучевой терапии (краниальное облучение в дозе 12 Гр). С 16.04.2020 начата поддерживающая терапия в соответствии с протоколом ALL MB 2015. 16.10.2020 подтвержден комбинированный (КМ, ЦНС) рецидив B-ОЛЛ t(9;22). Начата терапия согласно протоколу ALL REZ BFM 12. Достигнута полная молекулярная ремиссия. 25.03.2021 произведена трансфузия аллогенных (гаплоидентичный родственный донор — мать) стволовых клеток периферической крови после TCR альфа/бета CD19 деплеции (CD34+ 7,56 x 10⁶/кг). Посттрансплантационный период осложнился развитием глубокой депрессии кроветворения, развитием тяжелого мукозита (3/4 степени), нейтропенического энтероколита. На фоне комбинированной антимикробной терапии, стимуляции КМ филграстимом, трансфузионной терапии, инфузионной терапии с частичным парентеральным питанием достигнуто улучшение состояния ребенка, нормализация маркеров системного воспаления, восстановление показателей крови. На Д+25 развитие кожной формы ОРТПХ, на фоне терапии топическими стероидами нарастание площади поражения до 2 ст., к терапии добавлен метилпреднизолон. На фоне терапии системными ГКС улучшение с полным разрешением проявлений ОРТПХ кожи.

29.06.2021 поступила в стационар для контрольного обследования, продолжения антимикробной терапии/профилактики, профилактики/терапии ОРТПХ. По данным контрольного обследования на Д+98 сохраняется вторая клиничко-гематологическая ремиссия, химеризм полный донорский, данных за нейрорлейкемию нет. Диагностирован вероятный инвазивный легочный кандидоз, выявлена персистирующая ЦМВ-инфекция (ЦМВ-ДНК-емия, ЦМВ в БАЛ). Получала терапию: дазатиниб 80 мг 1 р/д, метилпреднизолон 8 мг/день, валганцикловир 450 мг 2 р/день, ко-тримоксазол 480 мг 2 р/день. Выписана в стабильном состоянии 09.07.2021 с клиническим диагнозом: Основной: Острый лимфобластный лейкоз, BII иммуновариант с t (9;22), группа терапии F согласно протоколу

ALL MB 2015, первая клинико-гематологическая МОБ-отрицательная ремиссия от 24.10.2019, первый сверххраненный комбинированный (костно-мозговой, ЦНС) рецидив от 14.10.2020, состояние после 5 курсов противорецидивной химиотерапии (F1/F2, R2, R1 согласно протоколу ALL REZ BFM 02, FLAM). Вторая клинико-гематологическая ремиссия от 01.12.2020 г, MRD/MDD-. Алло (гапло)-трансплантация костного мозга от 25.03.2021. Осложнения: ОРТПХ кожи 2 ст, улучшение. ЦМВ-ДНК-емия, реконвалесцент. Легочный кандидоз?

К началу заболевания COVID-19 пациентка амбулаторно получала дазатиноб 80 мг 1 р/день, метилпреднизолон 4 мг, вориконазол 220 мг 2 р/день, валганцикловир 450 мг 2 р/день.

При поступлении в инфекционное отделение состояние средней тяжести, проявления интоксикационного, катарального синдромов, выражен астенический синдром (вес ребенка 23 кг). Температура — 36,8°C, сознание ясное, кожные покровы бледные, сухие; кашель влажный; скудное, слизистое отделяемое из носа; ЧДД 22—24 в мин, SpO₂ 99%, ЧСС 86 в мин, аускультативно дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, зев гиперемирован, миндалины гипертрофированы, стул кашицеобразный до 2 р/день. Получены результаты обследования: в мазке из носо-, ротоглотки от 23.07.21 — обнаружена РНК SARS-CoV-2, отмечалась лейкопения 1,9 тыс./мкл, гипогликемия, повышение ЛДГ, ферритина. СРБ в норме. По данным КТ ОГП: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, КТ 1 (площадь поражения 25 %).

Выставлен диагноз: Основной: Новая коронавирусная инфекция (РНК SARS-CoV-2 +), средней тяжести. Осложнения: Двусторонняя полисегментарная пневмония, ДН 0—1 ст. Сопутствующий: Острый лимфобластный лейкоз, ВII иммуновариант st (9;22). Алло (гапло)-трансплантация костного мозга от 25.03.2021 г. ОРТПХ кожи 2 ст, улучшение.

Назначено лечение: иммуноглобулин человеческий в/в («Привиджен» 15 г внутривенно в первые сутки лечения в стационаре), умифеновир (арбидол) 100 мг 4 р/день, дексаметазон по 4 мг 2 р/день, цефтриаксон по 1 г 2 р/день, а также препараты, назначенные ранее онкогематологом, — вориконазол 220 мг 2 р/день, валганцикловир 450 мг 1 р/день, ко-тримоксазол 480 мг 2 р/день, проводилась симптоматическая терапия.

В связи с характером сопутствующего диагноза ребенок на протяжении всего пребывания в стационаре находился в отдельном боксе.

В первую неделю госпитализации отмечалась положительная динамика по всем синдромам, температура не повышалась. Однако 29.07.21 (на 14-е сутки заболевания) зафиксирована отрицательная динамика в виде повышения температуры до 38,9°C, частого кашля с отделением желтой мокроты, появления признаков дыхательной недостаточности 1 степени, присоединения синдрома бактериальных осложнений со стороны брон-

хо-легочной системы. При обследовании: тромбоцитопения, лейкопения, СРБ и ферритин в норме, нарастание трансаминаз до 2—3 норм, гипопроотеинемия, прокальцитонинотест отрицательный, Эхо-КГ без особенностей, выполнена повторно КТ ОГП: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, в стадии «разрешения», КТ 1, (площадь поражения 25%). В повторном ПЦР-исследовании мазка из носоглотки — обнаружена РНК SARS-CoV-2. Достоверных клинико-лабораторных признаков цитокинового шторма не выявлено. Выполнена коррекция терапии: смена АБ терапии (цефоперазон сульбактам (сульцеф) по 1 г 2 р/день, ванкомицин по 230 мг 4 р/день), проведена иммунозаместительная терапия (иммуноглобулин 50 мл 1 р/день в/в). Так же выявлены лабораторные признаки активации ЦМВ-инфекции — ДНК ЦМВ в ПЦР-исследовании крови, подключен ганцикловир в/в. Обеспечена респираторная поддержка в виде увлажненного кислорода через ороназальную маску 3,0 л/мин.

На фоне терапии сохранялась субфебрильная температура, однако с 08.08.21 повторное ухудшение состояния, сопровождающееся повышением температуры тела до фебрильных цифр, прогрессированием дыхательной недостаточности. Выполнена КТ ОГП: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, со смешанным типом инфильтрации, КТ 3 (площадь поражения до 70 %). Также отмечалась гипокоагуляция, нарастание фибриногена, СРБ, ЛДГ, ЩФ, ГГТ, гипогликемия, гипопроотеинемия, панцитопения. В ПЦР-исследовании мазка из носоглотки выявлена РНК SARS-CoV-2. В связи с тяжестью состояния пациентка переведена в отделение интенсивной терапии и реанимации. В терапии: проводилась коррекция водно-электролитного обмена, нарушений микроциркуляции, проведена коррекция антибактериальной терапии: меропенем 1000 мг 3 р/день, линезолид 250 мг 3 р/день, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно. Выполнялась иммунозаместительная терапия внутривенно (Иммуновенин, Пентаглобин).

В мокроте при бактериологическом исследовании выявлено — *Pseudomonas aeruginosa*, в мазках из носоглотки — *Acinetobacter junii*, *Candida albicans*.

В дальнейшем, несмотря на проводимую терапию, сохранялась субфебрильная температура, с периодическими подъемами до 39,0°C; нарастала дыхательная недостаточность, ЧД — 21—24 в минуту, SpO₂ — 90—95 % при подаче увлажненного кислорода через ороназальную маску 15 литров/минуту. Сохранялось длительное вирусовыделение — положительные ПЦР-исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

С 12.08.21 в связи с резкой отрицательной динамикой по проявлениям дыхательной недостаточности (ЧД — 28—30 в минуту, SpO₂ — 80—82 %) пациентка переведена на ИВЛ, на фоне которой удалось достичь стабилизации показателей оксигенации крови. В общем анализе крови отмечалось прогрессирование панцитопе-

нии, сохранялась высокая СОЭ. В ОАК от 20.08.21 — эритроциты $0,63 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 103 г/л, тромбоциты $69 \times 10^9/л$, лейкоциты $0,63 \times 10^9/л$, СОЭ 43 мм/ч. В биохимическом анализе сохранялись стабильно высокие уровни СРБ, ЛДГ, также гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, нарастал уровень прокальцитонина крови: 13.08.21 — 0,5–2,0 нг/мл, 17.08.21 — более 10 нг/мл, 20.08.21 — более 10 нг/мл. Повторные ПЦР-исследования на коронавирусную инфекцию были положительными.

13.08.21 повторно проведена КТ ОГП: КТ картина двусторонней полисегментарной пневмонии с инфильтрацией смешанного типа, КТ-4 (объем поражения легких до 100%). Проведена коррекция антибактериальной терапии — цефепим сульбактам (максикам) 1,2 г 2 р/день в/в, тигецилин (тигацил) 30 мг 2 р/день в/в. Также проводилась метаболическая терапия, антикоагулянтная терапия, коррекция гипоальбуминемии, переливание эритроцитарной взвеси №2, противогрибковая терапия.

С 21.08.21 — нестабильная гемодинамика, АД 52/24 мм рт. ст, ЧСС 70 в мин, гипотензия нарастает, резистентная к введению вазопрессоров. В этот же день на фоне прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности зафиксирована остановка сердечной деятельности. Немедленно начаты расширенные реанимационные мероприятия по протоколу СЛР. Без эффекта. 21.08.21 21:20 — зафиксирована биологическая смерть.

Диагноз. Основной: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), тяжелая форма. Осложнения: Двусторонняя полисегментарная ассоциированная вирусно-бактериальная пневмония, ДН 2–3 ст. Полиорганная недостаточность. ОРДС. Сопутствующий: Острый лимфобластный лейкоз, ВII иммуновариант с1 (9;22), группа терапии F согласно протоколу ALL MB 2015, первая клинико-гематологическая МОБ-отрицательная ремиссия от 24.10.2019, первый сверхранный комбинированный (костно-мозговой, ЦНС) рецидив от 14.10.2020, состояние после 5 курсов противорецидивной химиотерапии (F1/F2, R2, R1 согласно протоколу ALL REZ BFM 02, FLAM). Вторая клинико-гематологическая ремиссия от 01.12.2020 г, MRD/MDD-. Алло (гапло)-трансплантация костного мозга от 25.03.2021 г. оРТПХ кожи 2 ст, улучшение. Тяжелое комбинированное иммунодефицитное состояние смешанного генеза. ЦМВ-инфекция (ДНК+), генерализованная, рецидив. Системный кандидоз? Анемия 3 степени, смешанного генеза. Тромбоцитопенический синдром. Цитолитический синдром инфекционно-токсического генеза. Тяжелый астенический синдром.

Было проведено патолого-анатомическое исследование. При исследовании органов дыхания: легкие на ощупь печеночной плотности, на разрезе ткань обоих легких плотная, грязно-красного цвета, пестрая, из пересеченных бронхов стекает большое количество серо-желтой жидкости. Кусочки, взятые из всех отделов легких, при погружении в воду тонут. С поверхности

разрезов стекает значительное количество темно-красной жидкой крови и бесцветной пенистой жидкости.

По результатам гистологического исследования установлен следующий диагноз: Диффузное альвеолярное поражение легких: очаговая серозная пневмония с межочечным компонентом, очагами организации фибринозного экссудата; очаги интраальвеолярного отека с отдельными «гиалиновыми мембранами»; гнойный бронхит. Серозный трахеит. Выраженный отек головного мозга. Выраженные дистрофические изменения волокон миокарда, межочечный отек. Выраженные дистрофические изменения паренхиматозных органов: выраженная зернистая, мелко- и крупновacuлярная дистрофия клеток с обширными очагами центрoлобулярных некрозов в печени; выраженная белковая дистрофия эпителия канальцев почек с очагами некротического нефроза. Лимфоидное опустошение иммунозависимых зон селезенки и ткани паратрахеального лимфатического узла. Нарушение кровообращения в органах с поражением сосудов микроциркуляторного отрезка, нарушениями реологических свойств крови, с очаговыми проявлениями ДВС-синдрома. В секционном материале (легкое, трахея, селезенка) выявлена РНК SARS-CoV-2.

Выставлен патолого-анатомический диагноз. Основной: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1). Двусторонняя полисегментарная очаговая серозная пневмония. Осложнения: Дыхательная недостаточность 2–3 степени. Полиорганная недостаточность. ОРДС. Сопутствующий: Острый лимфобластный лейкоз, первая клинико-гематологическая МОБ-отрицательная ремиссия от 24.10.2019, первый сверхранный комбинированный рецидив от 14.10.2020, состояние после 5 курсов противорецидивной химиотерапии. Вторая клинико-гематологическая ремиссия от 01.12.2020 г. Алло (гапло)-трансплантация костного мозга от 25.03.2021 г. оРТПХ кожи 2 ст, улучшение. ЦМВ инфекция (ДНК+), генерализованная, рецидив. Анемия 3 степени, смешанного генеза. Тромбоцитопенический синдром. Цитолитический синдром инфекционно-токсического генеза. Тяжелый астенический синдром. Гнойный бронхит. Серозный трахеит.

Обсуждение. Острый лимфобластный лейкоз является наиболее распространенной злокачественной опухолью у детей, а развивающийся вторичный иммунодефицит у таких детей способствует значительному повышению восприимчивости ко всем инфекциям, в том числе и к COVID-19 [10]. Представленный нами случай показывает возможность развития тяжелого течения коронавирусной инфекции у ребенка с выраженным иммунодефицитным состоянием на фоне острого лимфобластного лейкоза. Несмотря на имеющиеся публикации о благоприятном исходе коронавирусной инфекции у детей с иммунной недостаточностью, риски развития тяжелых форм у таких детей очевидны, а выводы неоднозначны [8, 9, 11, 12]. В связи с чем предотвращение вну-

трибольшинного инфицирования COVID-19 у детей с онкогематологическими заболеваниями является первоочередной задачей.

Актуальной проблемой в лечении детей с онкогематологическими заболеваниями является малое количество данных по ведению и лечению таких детей. В представленном нами случае трижды отмечалось резкое ухудшение состояния после некоторой положительной динамики или стабилизации состояния, весь период госпитализации в мазках из носо/ротоглотки выделялся SARS-CoV-2, который также был обнаружен в секционном материале (легкие, трахея, селезенка) при патолого-анатомическом исследовании, в связи с чем нельзя исключить развитие реинфекции или реактивации SARS-CoV-2. При рассмотрении данного случая с точки зрения современных подходов к профилактике и лечению тяжелых форм заболевания перспективным направлением терапии видится применение рекомбинантных моноклональных антител [13]. Однако, ограничение применения моноклональных антител у детей младше 12 лет и с массой тела менее 40 кг создает проблему в их применении у пациентов с гемобластозами, которые чаще развиваются в дошкольном возрасте, и для которых характерен тяжелый астенический синдром с дефицитом массы тела. Что касается применения ковид-глобулина, то он остается пока одним из немногих средств этиотропной терапии, подходящих для детей с тяжелым течением COVID-19 на фоне острого лимфобластного лейкоза, а с учетом наличия, как в нашем случае, тяжелого комбинированного иммунодефицитного состояния, ковид-глобулин, вероятно, может оказать значительное воздействие на инфекционный процесс.

Вопросы лечения таких детей требуют дальнейших исследований.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует фатальное поражение легких на фоне новой коронавирусной инфекции у ребенка, имеющего неблагоприятный преморбидный фон в виде выраженного комбинированного иммунодефицитного состояния, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, на фоне острого лимфобластного лейкоза, длительного приема иммуносупрессивной терапии, активации оппортунистических инфекций (системный кандидоз, генерализованная ЦМВ-инфекция).

На протяжении всего периода наблюдения у ребенка в мазках из носоглотки выявлялась РНК SARS-CoV-2.

Литература/References:

1. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map [Internet]. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Ladhani S.N., Amin-Chowdhury Z., Davies H.G. et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child*. 2020; 105:1180–1185. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320042>

3. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy. *New Engl. J. Med.* 2020; 9; 383(2):187–190. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007617>
4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
5. Bi Q., Wu Y., Mei S. et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(8):911–919. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
6. Sinha I.P., Harwood R., Semple M.G. et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5):446–447. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30152-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30152-1)
7. Meena J., Yadav J., Saini L. et al. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr.* 2020; 57(9):820–826. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1961-0>
8. Dorantes-Acosta E., Ávila-Montiel D., Klünder-Klünder M. et al. Survival in pediatric patients with cancer during the COVID-19 pandemic: scoping systematic review. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2020; 77(5):234–241. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000174>
9. Meena J.P., Gupta A.K., Tanwar P. et al. Clinical presentations and outcomes of children with cancer and COVID19: a systematic review. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2021; 68(6):e29005. <https://doi.org/10.1002/pbc.29005>
10. The COVID-19 Pandemic: A Rapid Global Response for Children With Cancer From SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St. Jude Global. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2020; 7(3s):1–37. <https://doi.org/10.1002/pbc.28409>
11. Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиятдинов А.И. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2020; 65(5): 198–203. [Sadykova D.I., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr.* 2020; 65(5):198–203. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203]
12. Грымова Н.Н., Хузина Е.А., Фурман Е.Г., Никонова О.Е. Случай течения новой коронавирусной инфекции у ребенка с тяжелым вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Пермский мед. журн.* 2021. XXXVIII(1):151–160. [Grymova N.N., Khuzina E.A., Furman E.G., Nikonova O.E. A case of a new coronavirus infection in a child with severe secondary immunodeficiency associated with hematopoietic stem cell transplantation. *Permskiy Med. Zhurn.* 2021. XXXVIII(1):151–160. DOI: 10.17816/pmj381151-160. (In Russ.)]
13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Электронный доступ: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (02/22/2022). (In Russ.)]

Статья поступила 11.03.2022

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

Случай ветряной оспы с множественными бактериальными осложнениями, потребовавшими хирургического лечения

О. В. Молочкова¹, О. Б. Ковалев¹, П. Ю. Лузан², Н. О. Ильина², Ш. А. Ганиев², А. К. Коновалов²,
О. В. Шамшева¹, Н. Ю. Егорова¹, А. Д. Зотова¹, А. Л. Россина¹, А. А. Корсунский²,
Е. В. Галеева², А. А. Гужавина², А. В. Тебенков², В. Г. Шаталов²

¹РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
²ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия

Ветряная оспа является управляемой инфекцией, даже однократная вакцинация эффективно предотвращает развитие тяжелых форм (до 98%).
Цель — демонстрация случая тяжелой ветряной оспы у ребенка в возрасте 3,8 лет с вторичным инфицированием кожных покровов правой подлопаточной области и подкожно-жировой клетчатки (флегмоны туловища) стрептококковой этиологии.
Диагноз ветряной оспы подтвержден обнаружением ДНК Varicella-Zoster virus методом ПЦР с кожи. Проведено хирургическое лечение — вскрытие и дренирование флегмоны, получено гнойно-серозное отделяемое, выполнен посев, выделен *Streptococcus pyogenes*.
Ребенок получал антибактериальную терапию — цефепим сульбактам, амикацин, ацикловир, инфузионную терапию, местное лечение.
Выводы. Приведенный клинический случай демонстрирует развитие тяжелого бактериального осложнения ветряной оспы, потребовавшего хирургического лечения и обосновывает необходимость вакцинации против ветряной оспы и ее возможных осложнений.

Ключевые слова: ветряная оспа, бактериальные осложнения, вторичное инфицирование кожных покровов, флегмона, дети

A case of chickenpox with multiple bacterial complications requiring surgical treatment

O. V. Molochkova¹, O. B. Kovalev¹, P. Yu. Luzan², N. O. Ilyina², Sh. A. Ganiev², A. K. Kononov²,
O. V. Shamsheva¹, N. Yu. Egorova¹, A. D. Zotova¹, A. L. Rossina¹, A. A. Korsunskiy²,
E. V. Galeeva², A. A. Guzhavina², A. V. Tebenkov², V. G. Shatalov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
²Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

Chickenpox is a controlled infection, even a single vaccination effectively prevents the development of severe forms (up to 98%).
Purpose — to demonstrate a case of severe chicken pox in a child aged 3.8 years with secondary infection of the skin of the right subscapular region and subcutaneous fat (phlegmon of the trunk) of streptococcal etiology.
The diagnosis of varicella was confirmed by the detection of Varicella-Zoster virus DNA by PCR from the skin. Surgical treatment was performed — opening and drainage of phlegmon, purulent-serous discharge was obtained, sowing was performed, *Streptococcus pyogenes* was isolated.
The child received antibiotic therapy — cefepime sulbactam, amikacin, acyclovir, infusion therapy, local treatment.
Conclusions. The given clinical case demonstrates the development of a severe bacterial complication of chicken pox, which required surgical treatment and substantiates the need for vaccination against chicken pox and its possible complications.

Keywords: chicken pox, bacterial complications, secondary infection of the skin, phlegmon, children

Для цитирования: Молочкова О.В., О.Б. Ковалев, П.Ю. Лузан, Н.О. Ильина, Ш.А. Ганиев, А.К. Коновалов, О.В. Шамшева, Н.Ю. Егорова, А.Д. Зотова, А.Л. Россина, А.А. Корсунский, Е.В. Галеева, А.А. Гужавина, А.В. Тебенков, В.Г. Шаталов. Случай ветряной оспы с множественными бактериальными осложнениями, потребовавшими хирургического лечения. Детские инфекции. 2022; 21(3): 61-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-61-64

For citation: Molochkova O.V., O.B. Kovalev, P.Yu. Luzan, N.O. Ilyina, Sh.A. Ganiev, A.K. Kononov, O.V. Shamsheva, N.Yu. Egorova, A.D. Zotova, A.L. Rossina, A.A. Korsunskiy, E.V. Galeeva, A.A. Guzhavina, A.V. Tebenkov, V.G. Shatalov. A case of chickenpox with multiple bacterial complications requiring surgical treatment. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2022; 21(3): 61-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-61-64

Информация об авторах:

Молочкова Оксана Вадимовна (Molochkova O.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; ci-journal@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2840-7382>
Ковалев Олег Борисович (Kovalev O.), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; doctor87@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0273-6700>
Лузан Полина Юрьевна (Luzan P.), врач 4 и/о, ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; polinaluzan0203@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3240-8655>
Ильина Надежда Олеговна (Ilyina N.), зав. 4 и/о, к.м.н., ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; i-nadejda@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4739-0363>
Ганиев Шавкат Абдужалилович (Ganiev Sh.), врач 1 гнойного отделения ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; shag2@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0675-8088>
Коновалов Александр Карпович (Kononov A.), д.м.н., заведующий 1 гнойным отделением ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Kononov.alex1950@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7246-4318>
Шамшева Ольга Васильевна (Shamsheva O.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; ch-infection@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>
Егорова Наталья Юрьевна (Egorova N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; a-egoroff@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9405-7726>
Зотова Анна Дмитриевна (Zotova A.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова; ann_roza@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0906-1358>

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

Корсунский Анатолий Александрович (Korsunskiy A.), д.м.н., профессор, главный врач ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; dr.korsunskiy@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1201-0073

Галеева Елена Валентиновна (Galeeva E.), зав. клинко-диагностической лаборатории ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; elengaleeva@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-1307-3463

Гужавина Анастасия Анатольевна (Guzhavina A.), заведующий кабинетом эпидемиологического мониторинга ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; a.guzhavina@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-2820-7065

Тебенков Александр Валентинович (Tebenkov A.), заместитель главного врача по инфекциям ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; tebenkov-70@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-9633-8222

Шаталов Виталий Геннадьевич (Shatalov M.), к.м.н., заместитель главного врача по клинко-экспертной работе ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; vgshatalov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2276-4592

Ветряная оспа считается типичной детской инфекцией. В течение последних лет в Российской Федерации отмечается снижение заболеваемости ветряной оспой, но, несмотря на то, что данная инфекция вакциноуправляемая, число регистрируемых случаев остается по-прежнему высоким. Среднемноголетний показатель заболеваемости составил 517,0 на 100 тыс. населения в 2020 г. [1]. Ветряная оспа занимает 3-е место среди инфекционных заболеваний по нанесенному экономическому ущербу после инфекций дыхательных путей и туберкулеза [1]. В структуре заболевших ветряной оспой преобладают дети (в 2020 г. — 94,9%), чаще в возрасте 3–6 лет жизни (60 %) [1].

В большинстве случаев ветряная оспа протекает доброкачественно, однако встречаются тяжелые формы и могут развиваться различные осложнения, особенно у непривитых детей [2, 3]. По частоте встречаемости к осложнениям ветряной оспы у детей относят следующие: присоединение вторичной бактериальной инфекции; поражение органов дыхания, в том числе пневмонию; неврологические, с поражением ЦНС — мозжечковую атаксию и энцефалит [2, 3, 4, 5]. Реже встречаются осложнения со стороны ЖКТ — аппендицит, гепатит, ССС — перикардит, миокардит, васкулит, также описаны и другие — артрит, гломерулонефрит, орхит [2, 3, 6, 7, 8].

Вторичные бактериальные инфекции чаще представлены поражениями кожи и подкожно-жировой клетчатки — флегмонами, абсцессами, фурункулезами, целлюлитами, пиодермиями и обусловлены стафилококковой (*Staphylococcus aureus*) или стрептококковой (*Streptococcus pyogenes*, (БГСА) инфекцией, реже — другой [2, 3, 4, 6].

По расчетным данным ВОЗ, 4,2 миллиона зарегистрированных случаев тяжелых осложнений ветряной оспы приводят к 4200 случаям смерти [2]. Тяжелое течение ветряной оспы, присоединение осложнений и смертность характерны для новорожденных и лиц с нарушениями иммунной системы [7]. По данным Национальной базы надзора за летальными случаями ветряной оспы, США, с 1996 по 2013 гг. 99% случаев явились результатом осложнений [6, 7]. У умерших пациентов с ветряной оспой были выявлены следующие осложнения: бактериальные (55%), пневмонии (54%), геморрагические (41%), со стороны ЦНС (33%) [6, 7].

Очевидно, что предотвратить развитие тяжелых осложнений ветряной оспы можно путем специфической вакцинопрофилактики [9, 10]. Был проведен систематический обзор исследований, опубликованных в 1995–2014 гг., по пострегистрационной эффективности вакцины против ветряной оспы среди иммунокомпетентных детей. Введение одной дозы вакцины против ветряной оспы оказалось умеренно эффективным для профилактики всех видов ветряной оспы (81% (95% доверительный интервал [ДИ]: 78–84%) и высокоэффективным для предотвращения умеренной/тяжелой формы ветряной оспы (98% (95% ДИ: 97–99 %) без различий в зависимости от применяемой вакцины [10].

С целью демонстрации развития возможных тяжелых бактериальных осложнений ветряной оспы приводим клинический пример. Получено информированное согласие родителей.

Клинический пример. Ребенок 3-х лет 8 месяцев жизни доставлен в инфекционное отделение ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского по экстренным показаниям на 6 день болезни с направляющим диагнозом «ветряная оспа, вторичное инфицирование кожи». Жалобы при поступлении на боли слева в области шеи, сыпь на теле, повышение температуры тела до 39°C, слабость.

Из анамнеза заболевания: острое начало, замечены единичные папулы и везикулы в области спины на фоне нормальной температуры тела, на второй день болезни появились новые элементы ветряночной сыпи, отмечалась гипертермия до 38,5°C. На четвертый день болезни сыпь распространилась по всему телу и на верхние конечности, гипертермия сохранялась на фебрильных цифрах, появилась боль в области шеи слева. Выраженная интоксикация, фебрильная лихорадка, вторичное инфицирование кожных покровов послужили основанием для госпитализации.

Анамнез жизни: ребенок от 4 беременности, протекавшей без особенностей, 4 своевременных самопроизвольных родов. Вес при рождении 3600 г, длина тела 52 см. Шкала Апгар 8/9 б. Ребенок с неотягощенным ранним анамнезом, в физическом и нервно-психическом развитии не отставал, на диспансерном учете не состоит. Аллергоанамнез не отягощен. Хронические заболевания отрицают. Вакцинирован только от туберкулеза в родильном доме, от остальных вакцин отказ. Перенесенные заболевания —

ОРВИ. Травмы и оперативные вмешательства отрицают. За пределы Москвы (в т.ч. за пределы РФ) не выезжал. Был контакт по ветряной оспе в детском саду.

Состояние при поступлении на 6 день болезни тяжелое за счет выраженного интоксикационного, гипертермического синдрома, ветряночной сыпи с вторичным инфицированием кожи и образованием двух инфильтратов. Ребенок вялый, сознание ясное, конституция нормостеническая. Кожные покровы бледные, обильная ложно-полиморфная сыпь на волосистой части головы, заушных областях, шее, туловище, плечах, предплечьях, ягодицах, в паховой области и на бедрах — ветряночная экзантема (папулы, везикулы, корочки), обработаны каламином. На коже спины, груди элементы ветряночной сыпи с признаками вторичного инфицирования. Пальпируются шейные лимфоузлы слева до 2 см, умеренно болезненные, подвижные. Слизистые полости рта, ротоглотки, задней стенки глотки чистые, розовые, без патологических элементов. В надключичной, подключичной областях слева с переходом на шею и левое плечо определяется ярко розовый инфильтрат подкожно-жировой клетчатки в виде выраженного отека со сглаженностью надключичной ямки диаметром до 8–10 см, горячий на ощупь (рис. 1). В правой подлопаточной области инфильтрат до 4–5 см. Костно-мышечная система без видимых изменений. Дыхание в легких жесткое, проводится равномерно во все отделы, хрипов нет, ЧД 26/мин, SpO_2 98%. Признаки дыхательной недостаточности, одышка отсутствуют. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 129 уд/мин. Язык розовый, чистый, влажный. Живот безболезненный. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Физиологические отправления без особенностей.

Данные лабораторных исследований на 6 день болезни. В общем анализе крови: эритроциты $4,08 \times 10^{12}/л$, Hb 113,5 г/л, лейкоциты $10,18 \times 10^9/л$, тромбоцитопения до $168 \times 10^9/л$, нейтрофилы 54%, лимфоциты 31%, моноцитоз — увеличение абс. числа до $1,50 \times 10^9/л$, относительного числа — до 15%. В биохимическом анализе крови: умеренное повышение СРБ до 28,8 мг/л, прокальцитонина — до 1,8 нг/мл. В коагулограмме: значительное повышение уровня Д-димера до 1624 нг/мл. Общий анализ мочи — без воспалительных изменений. ПЦР с кожи на ДНК *Varicella-Zoster virus*: обнаружена ++.

Поставлен диагноз: Ветряная оспа, типичная, тяжелая форма. Осложнения: Вторичное инфицирование кожных покровов. Инфильтрат левой надключичной, подключичной области, правой подлопаточной области.

На 3 день пребывания в стационаре (8 день болезни) в левой надключичной и подключичной областях отмечалась организация флегмоны с флюктуацией в центре, нарастание лейкоцитоза до $12,2 \times 10^9/л$, со сдвигом формулы до юных (палочкоядерные нейтро-



Рисунок 1. Ветряная оспа, типичная, тяжелая форма. Осложнения: Вторичное инфицирование кожных покровов. Инфильтрат правой подлопаточной области. Флегмона левой надключичной, подключичной области

Figure 1. Chickenpox, typical, severe. Complications: Secondary infection of the skin. Infiltrate of the right subscapular region. Phlegmon of the left supraclavicular, subclavian region



Рисунок 2. Хирургическое лечение флегмоны левой надключичной, подключичной области

Figure 2. Surgical treatment of phlegmon of the left supraclavicular, subclavian region

филы 8%), нарастание уровня СРБ до 57,6 мг/л. Для проведения оперативного лечения ребенок переведен в ОРИТ, выполнена операция: вскрытие и дренирование флегмоны, получено гнойно-серозное отделяемое, выполнен посев, выделен *Streptococcus pyogenes* (рис. 2). После стабилизации состояния ребенка для дальнейшего лечения переведен в инфекционное отделение.

На основании вышеизложенных данных поставлен заключительный диагноз: Ветряная оспа, типичная, тя-

желая форма. Осложнения: Вторичное инфицирование кожных покровов. Инфильтрат правой подлопаточной области. Флегмона левой надключичной, подключичной области.

Ребенок получал антибактериальную терапию — цефепим сульбактам (максиктам) внутривенно капельно по 1150 мг 2 раза в сутки 12 дней, амикацин по 225 мг внутривенно струйно 1 раз в сутки 7 дней, ацикловир по 300 мг перорально 4 раза в сутки 5 дней, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с целью дезинтоксикации, антикоагулянты — далтепарин натрия по 750 анти-ХА МЕ подкожно 1 раз в сутки 7 дней, местное лечение — повязка с гипертоническим раствором магния сульфата 2500 мг 5 раз в сутки, с мазью Вишневского.

С улучшением был выписан домой на 17 день болезни под амбулаторное наблюдение педиатра, хирурга. Рекомендован гигиенический уход за кожей, местно на область левой над- и подключичной области раствор бриллиантового зеленого, пробиотики в возрастных дозировках 14 дней.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует тяжелое течение ветряной оспы с развитием множественных осложнений в виде вторичного присоединения инфекции кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки (флегмоны) стрептококковой этиологии, потребовавших хирургического лечения, что обосновывает необходимость вакцинации против ветряной оспы и ее возможных осложнений.

В исследовании, проведенном в Архангельске, в 31,3% бактериальные осложнения явились причиной госпитализации при ветряной оспе у детей, из них в 10,9% были тяжелые осложнения (флегмона, абсцесс, некротизирующий фасциит) [4]. В другом отечественном исследовании было выявлено снижение показателей иммунного ответа (ИЛ-1 β , CD-4 и др.) у детей с бактериальными осложнениями ветряной оспы [11].

Гигиенические мероприятия, ежедневная смена нательного и постельного белья, обрезание ногтей, тщательный уход за кожей позволяют предотвратить имеющиеся бактериальные осложнения, однако наиболее эффективным способом профилактики осложнений является специфическая вакцинопрофилактика ветряной оспы. Известно, что даже однократная вакцинация против ветряной оспы высокоэффективно предотвращает развитие среднетяжелых и тяжелых форм (до 98%) [10].

В РФ охват профилактической иммунизацией против ветряной оспы ежегодно увеличивается, однако остается пока недостаточным для влияния на эпидемический процесс. Наибольшее количество доз вводится в г. Москве, где вакцинация против ветряной оспы

введена в региональный календарь профилактических прививок [1].

Литература/References:

1. 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: 256.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021:256. (In Russ.)]
2. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014 Jun 20; 89(25):265–87.
3. Gershon A.A. et al. In: Plotkin S.A. et al. *Varicella Vaccine*. 7th ed. Elsevier Saunders; 2017:1145–1180.
4. Самодова О.В., Кригер Е.А., Титова Л.В. Бактериальные осложнения ветряной оспы у детей. *Детские инфекции*. 2015; 14(3): 56–60.
[Samodova O.V., Krieger E.A., Titova L.V. Bacterial Complications of Chickenpox in Children. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2015; 14(3):56–60. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-56-60>
5. Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Евреимова С.В., Карасев А.В., Алыева Л.П., Григорьева Н.И. Клинико-эпидемиологические особенности ветряной оспы на современном этапе. *Инфекционные болезни*. 2012; 10(4):18–23.
[Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Evreimova S.V., Karasev A.V., Alyeva L.P., Grigoryeva N.I. Clinical and epidemiological features of chickenpox at the present stage. *Infektsionnyye Bolezni= Infectious Diseases*. 2012; 10(4):18–23. (In Russ.)]
6. Heininger U., Seward J.F. Varicella. *Lancet*. 2006 Oct 14; 368(9544):1365–76.
doi: 10.1016/S0140-6736(06)69561-5.
7. Leung J., Bialek S.R., Marin M. Trends in varicella mortality in the United States: Data from vital statistics and the national surveillance system. *Hum Vaccin Immunother*. 2015 Mar; 11(3):662–668.
doi: 10.1080/21645515.2015.1008880
8. Abrams D., Derrick G., Penny D.J., Shinebourne E.A., Redington A.N.. Cardiac complications in children following infection with varicella zoster virus. *Cardiol Young*. 2001 Nov; 11(6):647–52.
doi: 10.1017/s1047951101001019.
9. Baxter R., Ray P., Tran T.N., Black S., Shinefield H.R., Coplan P.M., Lewis E., Fireman B., Saddier P. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-Year, prospective cohort study. *Pediatrics*. 2013 May; 131(5):e1389–96. doi: 10.1542/peds.2012-3303.
10. Marin M., Marti M., Kambhampati A., Jeram S.M., Seward J.F. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 137(3):e20153741. doi: 10.1542/peds.2015-3741.
11. Сабурова О.А., Собчак Д.М., Отмахова К.А. Изучение Т-клеточного иммунитета, интерферогенеза, медиаторов воспаления у детей с инфекцией, вызванной вирусом Varicella zoster. *Детские инфекции*. 2022; 21(1):41–44.
[Saburova O.A., Sobchak D.M., Otmakhova K.A. Study of T-cell immunity, interferogenesis, inflammatory mediators in children with Varicella zoster virus infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(1):41–44. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-41-44>

Статья поступила 14.05.2022

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

Развитие острой почечной недостаточности у ребенка с генерализованной формой иерсиниозной инфекции

Я. А. БОГВИЛЕНЕ, Г. П. МАРТЫНОВА, М. А. СТРОГАНОВА, А. А. ЛАПТЕВА

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

Иерсиниозная инфекция продолжает оставаться значимой проблемой инфектологии в связи с распространенностью, полиморфизмом клинических проявлений, трудностями лабораторной диагностики, нередко тяжелым и осложненным течением заболевания, возможностью неблагоприятных исходов.

В статье представлен клинический случай генерализованной формы иерсиниозной инфекции с развитием острой почечной недостаточности у ребенка 10 лет.

Ключевые слова: иерсиниозная инфекция, псевдотуберкулез, острая почечная недостаточность, гемодиализация

Development of acute renal failure in a child with a generalized form of yersiniosis infection

Ya. A. Bogvilene, G. P. Martynova, M. A. Stroganova, A. A. Lapteva

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor VF. Voino-Yasenyetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Yersinia infection continues to be a significant problem in infectology due to the prevalence, polymorphism of clinical manifestations, difficulties in laboratory diagnosis, often severe and complicated course of the disease, and the possibility of adverse outcomes.

The article presents a clinical case of a generalized form of yersinia infection with the development of acute renal failure in a 10-year-old child.

Keywords: yersinia infection, pseudotuberculosis, acute renal failure, hemodiafiltration

Для цитирования: Богвилене Я.А., Г. П. Мартынова, М. А. Строганова, А. А. Лаптева. Развитие острой почечной недостаточности у ребенка с генерализованной формой иерсиниозной инфекции. Детские инфекции. 2022; 21(3): 65-67. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-65-67

For citation: Bogvilene Ya.A., G.P. Martynova, M.A. Stroganova, A.A. Lapteva. Development of acute renal failure in a child with a generalized form of yersiniosis infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(3): 65-67. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-65-67

Информация об авторах:

Богвилене Яна Анатольевна (Bogvilene Y.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; bogvilene@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0383-9939>

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

Строганова Мария Александровна (Stroganova M.), к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; sanina16@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2108-0444>

Лаптева Алена Александровна (Lapteva A.), ординатор кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; alenolapt@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4130-9787>

Как известно, под термином иерсиниозная инфекция рассматривают два заболевания — кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез, возбудителями которых являются *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* [1]. По механизму своего развития иерсиниозная инфекция относится к инфекциям с гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя и выраженным токсико-аллергическим синдромом [2]. Наиболее яркие клинико-морфологические изменения развиваются не в месте входных ворот инфекции (ротоглотка и верхние отделы тонкого кишечника), а во вторичных очагах (илеоцекальный угол кишечника и регионарные лимфатические узлы, печень, селезенка, легкие, головной мозг). Кроме этого, в патологический процесс может вовлекаться опорно-двигательный аппарат, кожа, мочевыделительная система, с возможным развитием тяжелых, генерализованных, а также смешанных форм заболевания [3, 4, 5]. Доказана триггерная роль иерсиний в развитии хронической патологии кишечника, почек, щитовидной железы. Особую тревогу клиницистов вызывают неблагоприятные последствия иерсиниозной инфекции, в частности, хронизация и формирование иммунопатологических синдромов с исходом в системный аутоиммунный процесс коллагенозов [6].

Полиморфизм клинических проявлений, системность поражения определяют трудности проведения дифферен-

циального диагноза иерсиниозной инфекции с целым рядом заболеваний и состояний, нередко представляющих угрозу для жизни пациента. Так, например, в 2017 году врачами детской больницы Сеульского национального университета было диагностировано несколько случаев острой почечной недостаточности, развившихся на фоне инфекции, вызванной *Yersinia pseudotuberculosis* [7].

В связи с этим интерес для практикующих врачей может представлять история болезни ребенка с развитием острой почечной недостаточности на фоне генерализованной формы иерсиниозной инфекции.

Клинический случай. Девочка К., 10 лет, поступила в инфекционное отделение Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1 26.02.2021 с жалобами на повышение температуры тела до 39,7°C, сыпь на коже, вялость, слабость, снижение аппетита. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок заболел остро 19.02.2021 с повышения температуры тела до 38,7°C, появления умеренно выраженных симптомов интоксикации. Девочка осмотрена участковым педиатром, выставлен диагноз ОРВИ, рекомендована симптоматическая терапия. На следующий день температура повысилась до 39,2°C, а на третьи сутки (21.02.2021) на коже верхних конечностей появилась сыпь по типу «перчаток», а также вокруг коленных и локтевых суставов, температура сохранялась на уровне

38,7°C. 22.02.2021 ребенок повторно был осмотрен участковым педиатром, заподозрена иерсиниозная инфекция, назначена антибактериальная и десенсибилизирующая терапия. В последующие три дня температура тела носила стойкий характер, сохранялась на уровне 38,4—39,7°C, выросла вялость, была однократная рвота и 26.02.2021 участковым педиатром больная направлена на госпитализацию в инфекционный стационар с диагнозом «Иерсиниозная инфекция».

Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что ребенок из очага иерсиниозной инфекции, зарегистрированной в двух муниципальных районах г. Красноярска после употребления детьми в пищу в школьных столовых салатов из свежих овощей.

Объективно на момент госпитализации в стационар: температура тела 37,8°C, состояние средней тяжести, самочувствие нарушено за счет симптомов интоксикации. Кожные покровы бледно-розовые, суховатые на ощупь, на коже туловища, нижних конечностей, в подколенных ямках отмечается мелкоочечная сыпь. Ярко выражен катаральный конъюнктивит, инъекция сосудов склер. Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких жесткое, хрипов нет, ЧД 20 в мин, беспокоит редкий кашель. Сердечные тоны ясные, ритмичные, ЧСС 100 в мин. Пальпируются тонзиллярные лимфатические узлы 1,5 x 1,5 см, мягко-эластичной консистенции, безболезненные. Слизистая ротоглотки ярко гиперемирована, задняя стенка глотки бугристая, миндалины II степени, наложений нет. Язык «малиновый». Живот доступен глубокой пальпации, чувствительный. Печень ½ x 2,0 x 2,0 см, мягко-эластичной консистенции, селезенка пальпируется у края реберной дуги. Стула не было, мочеиспускание не нарушено. Неврологический статус — без патологии. Выставлен предварительный диагноз: Иерсиниозная инфекция, типичная, средней степени тяжести. Назначено комплексное лабораторное обследование: клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, исследование кала на иерсинии с использованием культурального метода и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), серологическое исследование крови методом РПГА с иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностиком, бактериологический посев крови на стерильность, мазок из носоглотки на респираторные вирусы и COVID-19, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭКГ, консультация кардиолога. В лечении назначена антибактериальная терапия (Cefotaxim), дезинтоксикационная, антигистаминная, симптоматическая терапия.

Получены следующие результаты лабораторного обследования:

Клинический анализ крови: гемоглобин 109 г/л, эритроциты $3,89 \times 10^{12}$, тромбоциты 270×10^9 , лейкоциты $30,6 \times 10^9$, нейтрофилы палочкоядерные 6,0%, нейтрофилы сегментоядерные 83,0%, базофилы 1,0%, моноциты 3,0%, лимфоциты 7%, СОЭ 21 мм/ч.

Биохимический анализ крови: СРБ 167,4 мг/л, мочевины 26,24 ммоль/л, креатинин 457,1 мкмоль/л, общий белок 51,7 г/л, альбумин 26,4 г/л, общий билиру-

бин 5,0 мкмоль/л (прямой 4,8 мкмоль/л), АЛТ 27,0 Ед/л, АСТ 14,8 Ед/л.

На вторые сутки с момента госпитализации девочка пожаловалась на отсутствие мочеиспускания в течение ночи, проведена катетеризация мочевого пузыря, мочи получено не было.

При повторном исследовании анализа крови от 27.02.2021 сохранялся лейкоцитоз ($32,1 \times 10^9$), нейтрофилез (88%), отмечено снижение количества тромбоцитов до 147×10^9 , СОЭ 8 мм/час; аммиак — в пределах нормы (19 мкмоль/л). Ребенок проконсультирован нефрологом, выставлен диагноз: «Острое почечное повреждение», рекомендован контроль диуреза по катетеру, контроль АД, лабораторных показателей.

Учитывая выраженный интоксикационный синдром, а также изменения лабораторных показателей, в лечении подключена инфузионная терапия в объеме 600 мл, с противовоспалительной целью назначены глюкокортикостероиды из расчета 2 мг/кг/сутки по преднизолону.

На фоне проводимой терапии, на 3-й день с момента госпитализации зафиксировано отхождение мочи по катетеру в объеме 20 мл. В клиническом анализе крови от 28.02.2021 отмечено снижение лейкоцитоза до $18,2 \times 10^9$, СОЭ до 3 мм/ч, при этом нейтрофилез оставался на уровне 87%, уровень гемоглобина повысился до 121 г/л, тромбоцитов — до 277×10^9 . В биохимическом анализе крови сохранялся повышенным СРБ (167,40 мг/л), мочевины (35,61 мкмоль/л), креатинин (598,10 мкмоль/л), прокальцитонин 10,00 нг/мл; уровень общего белка и альбумина, как и ранее, оставались пониженными (56,50 г/л и 27,60 г/л соответственно). В анализе мочи по Нечипоренко от 28.02.2021 — лейкоциты 6667,00 > в 1 мл. Коагулограмма от 28.02.2021: повышение фибриногена до 6,40 г/л. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек выявлены их структурные изменения по типу ишемических, выявлены ЭХО-признаки каликопиелозктазии правой почки. УЗИ органов брюшной полости — без патологии.

Принимая во внимание тяжесть состояния, для дальнейшего лечения девочка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Учитывая наличие острой почечной недостаточности (ОПН) в стадии анурии, высокие показатели мочевины и креатинина, назначен сеанс гемодиализа, для чего под внутривенным наркозом (Sol. Propofol 1% — 30 мл) в асептических условиях произведена катетеризация яремной и подключичной вены справа. В ходе процедуры состояние больной оставалось тяжелым, но стабильным, тяжесть была обусловлена нарушениями водно-электролитного баланса, синдромом эндогенной интоксикации, острой почечной недостаточностью (ОПН). При этом по лабораторным данным отмечена положительная динамика: в анализе крови от 01.03.2021 уменьшился лейкоцитоз (до $10,6 \times 10^9$), нейтрофилез (50%), но оставалась ускоренной СОЭ (19 мм/час). На фоне проведения заместительной почечной терапии в биохимическом анализе крови также была отмечена положительная динамика: в 2 раза снизился уровень мочевины и

креатинина (до 17,40 мкмоль/л и 249,50 мкмоль/л соответственно). Учитывая сохраняющуюся гипопроотеинемия (44,80 г/л), гипоальбуминемия (23,7 г/л), проводилась коррекция нарушений белкового обмена путем внутривенного капельного введения 20% раствора Albumini из расчета 0,5 мг/кг. В лечении была продолжена антибактериальная, инфузионная, гипотензивная терапия (учитывая склонность к артериальной гипертензии).

При проведении рентгенографии органов грудной клетки от 02.03.2021 диагностирована левосторонняя верхнедолевая полисегментарная пневмония, кардиомегалия, в связи с чем проведена смена антибактериальной терапии на Ceferimi (100 мг/кг/сут в 2 приема в/в капельно).

При проведении электрокардиографического исследования (ЭКГ) выявлена неполная блокада правой ножки пучка Гисса, нарушение процессов реполяризации по передней стенке правого желудочка, на эхокардиографии — без патологии. Ребенок консультирован кардиологом (данных за инфекционное поражение миокарда не выявлено), неврологом — диагностирована «Токсико-метаболическая энцефалопатия». Мазок из носоглотки на респираторные вирусы, COVID-19 — результаты отрицательные, при бактериологическом исследовании содержимого из трахеи выделен *St. pneumoniae* 9×10^4 . При исследовании крови методом ПЦР обнаружена ДНК *Yersinia pseudotuberculosis*, РПГА крови с псевдотуберкулезным антигеном — титр антител 1:800.

За время пребывания в ОРИТ (28.02.2021 — 10.03.2021) ребенку проведено 3 сеанса заместительной почечной терапии, на фоне которой была отмечена положительная динамика как со стороны диуреза, так и лабораторных показателей.

На 13 день госпитализации ребенок был переведен в кардиоревматологическое и нефрологическое отделение Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. К моменту выписки из инфекционного отделения в клиническом анализе крови сохранялся умеренный лейкоцитоз ($12,2 \times 10^9$), нейтрофилез (79%), уровень тромбоцитов и гемоглобина пришли к норме. В биохимическом анализе крови общий белок составил 73,20 г/л, альбумин 40,70 г/л, креатинин 51,30 мкмоль/л, что соответствует норме, несколько повышенными оставались показатели мочевины (8,06 ммоль/л) и СРБ (14,40 мг/л).

Заключительный диагноз: Псевдотуберкулез, типичный, тяжелая, генерализованная форма, нефрит, левосторонняя полисегментарная пневмония, ДН 0—1 ст. Осложнение: Острая почечная недостаточность, стадия анурии. Сопутствующий: Токсико-метаболическая энцефалопатия.

Таким образом, несмотря на наличие высокотехнологичных методов исследования, разработанной тактики ведения пациентов с иерсиниозной инфекцией, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение иерсиниозов остается сложным и высокочувствительным, особенно при тяжелом и осложненном течении заболевания. Для предотвращения неблагоприятных исходов задачей клиницистов является своевременное распозна-

вание редких проявлений и развития тяжелых осложнений заболевания.

Литература/References:

1. Бондаренко А.Л., С.В. Аббасова, Е.А. Мирзоева. Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозной инфекции на севере Волго-Вятского региона. Журнал инфектологии. 2015; 7(4):64—69.
[Bondarenko A.L., S.V. Abbasova, E.A. Mirzoeva. Clinical and epidemiological characteristics of yersiniosis infection in the north of the Volga-Vyatka region. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2015; 7 (4):64—69. (In Russ.)].
2. Сомова Л.М., Б.Г. Андрияков, Н.Ф. Тимченко, Е.К. Псарева. Псевдотуберкулез как персистентная инфекция: этиопатогенетические предпосылки. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 2:110—119.
[Somova L.M., B.G. Andryukov, N.F. Timchenko, E.K. Psareva. Pseudotuberculosis as persistent infection: etiopathogenetic preconditions. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2019; 2:110—119. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-2-110-119>
3. Филиппенко А.В., И.А. Иванова, И.В. Морозова, Н.Д. Омелченко, Н.И. Пасюкова, А.Л. Трухачев, И.А. Беспалова. Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз: совершенствование неспецифической профилактики и лечения. Медицинский вестник Юга России. 2017; 8(1):28—31.
[Filippenko A.V., I.A. Ivanova, I.V. Morozova, N.D. Omelchenko, N.I. Pasyukova, A.L. Trukhachev, I.A. Bepalova. Pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis: improvement of nonspecific prevention and treatment. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*. 2017; 8(1):28—31. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-1-28-31>
4. Вълкова Е.Д., И.Т. Тодоров, М.Д. Господинова. Редкий случай смешанной инфекции у ребенка: иерсиниозно-астровирусный энтерит. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(5):98—102.
[Vlkova E.D., I.T. Todorov, M.D. Gospodinova. A Rare Case of Mixed Infection in a Child: Yersiniosis-Astrovirus Enteritis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2018; 63(5):98—102. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102>
5. Бондаренко А.Л., Ю.Н. Хорошун, С.В. Барамзина, Ю.С. Завражных, Т.В. Ренжина. Особенности клинического течения микст-инфекции иерсиниоза с острым вирусным гепатитом А и Е. Журнал инфектологии. 2018; 10(4):78—81.
[Bondarenko A.L., Yu.N. Khoroshun, S.V. Baramzina, Yu.S. Zavrazhnyh, T.V. Renzhina Mixed infections yersiniosis with acute viral hepatitis A and E. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2018; 10(4):78—81. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-78-81>
6. Сагынбаева В.Э., Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Бойцов С.А. Иерсиниоз — причина развития внекишечных воспалительных заболеваний кишечника или признак реактивации оппортунистических инфекций на фоне биологической терапии? Клиническая гастроэнтерология. 2018; 5:78—85.
[Sagynbaeva V.E., Golovanova E.V., Lazebnik L.B., Boytsov S.A. Yersiniosis — the reason for the development of extraintestinal inflammatory bowel disease, or symptom of reactivation of opportunistic infections against the background of biological therapy? *Clinical Gastroenterology*. 2018; 153(5):78—85. (In Russ.)].
7. Ye Kyung Kim, Myung Hyun Cho, Hye Sun Hyun, Eujin Park, Il-Soo Ha, Hae Il Cheong, Hee Gyung Kang. Acute kidney injury associated with *Yersinia pseudotuberculosis* infection: Forgotten but not gone. *Kidney Res Clin Pract*. 2019; 38(3):347—355.
<https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.001>

Статья поступила 15.07.2022.

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

Арбовирусные лихорадки у детей и взрослых в Астраханской области: клинические случаи

О. Г. КИМИРЛОВА, Г. А. ХАРЧЕНКО

Астраханский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

Природно-очаговые инфекции, с трансмиссивным путем передачи, вызываемые вирусами Лихорадки Западного Нила (ЛЗН), Батаи, Инко, Синдбис, Тягиня регистрируются на различных территориях России в виде спорадических случаев, характеризуются полиморфизмом клинической симптоматики, от инapparантных форм до тяжелых, протекающих с поражением ЦНС (менингит, менингоэнцефалит), что затрудняет своевременную диагностику и лечение этих заболеваний.
Цель: описание собственных клинических наблюдений пяти случаев арбовирусных лихорадок.
Результаты. Арбовирусные лихорадки (ЛЗН, Батаи, Инко, Тягиня) в приведенных нами пяти клинических наблюдениях протекали в двух клинических формах: катаральной с синдромом ликворной гипертензии, фебрильной лихорадкой и интенсивной головной болью, рвотой при отсутствии признаков воспаления в СМЖ; и с поражением ЦНС (менингит). Катаральные формы арбовирусных лихорадок необходимо дифференцировать с ОРВИ, гриппом, мононуклеозом. Арбовирусные лихорадки, протекающие с поражением ЦНС (менингит), имели значительное сходство с энтеровирусными менингитами, как по сезонности, так и по клинической симптоматике.
Заключение. На эндемичных по комариным лихорадкам территориях России в летний период года лихорадящих больных с общемозговой симптоматикой и/или менингеальными симптомами необходимо обследовать на группу арбовирусных лихорадок.
Ключевые слова: арбовирусные лихорадки, Лихорадка Западного Нила, Батаи, Инко, Тягиня, дети, взрослые, клиника, диагностика, лечение

Arbovirus fevers in children and adults in the Astrakhan region: clinical cases

O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Natural focal infections with transmissible transmission caused by viruses of West Nile Fever, Batai, Inco, Sindbis, Tyagin are registered in various territories of Russia, in the form of sporadic cases, characterized by polymorphism of clinical symptoms, from inapparent forms to severe, occurring with Central nervous system damage (meningitis, meningoencephalitis), which complicates the timely diagnosis and treatment of this pathology.
Purpose: to describe our own clinical observations of five cases of arbovirus fevers.
Results. Arbovirus fevers (West Nile Fever, Batai, Inko, Tyaginya) in the five clinical cases we have presented occurred in two clinical forms: catarrhal with hypertension syndrome, febrile fever and intense headache, vomiting in the absence of signs of inflammation in the CSF; and with damage to the central nervous system (meningitis). Catarrhal forms of arboviral fevers must be differentiated from ARVI, influenza, mononucleosis. Arbovirus fevers occurring with Central nervous system lesions (meningitis) had a significant similarity with enteroviral meningitis, both in terms of seasonality and clinical symptoms.
Conclusion. In the territories of Russia endemic for mosquito fevers, in the summer period of the year, febrile patients with cerebral symptoms and / or meningeal symptoms should be examined for a group of arbovirus fevers.
Keywords: arbovirus fevers, West Nile fever, Batai, Inko, Tyaginya, children, adults, clinic, diagnosis, treatment

Для цитирования: Кимирилова О.Г., Г.А. Харченко. Арбовирусные лихорадки у детей и взрослых в Астраханской области: клинические случаи. Детские инфекции. 2022; 21(3): 68-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-68-72

For citation: Kimirilova O.G., G.A. Kharchenko. Arbovirus fevers in children and adults in the Astrakhan region: clinical cases. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(3): 68-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-68-72

Информация об авторах:

Кимирилова Ольга Геннадьевна (Kimirilova O.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Olgakim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>
Харченко Геннадий Андреевич (Kharchenko G.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Xarchenkoga@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7764-0995>

Арбовирусные лихорадки с трансмиссивным путем заражения регистрируются в летний период года на различных территориях Российской Федерации [1, 2, 3]. Общими симптомами этой патологии являются: острое начало, высокая лихорадка с ознобом, наличие катаральных явлений в ротоглотке, конъюнктивит, кашель, что обуславливает их сходство с ОРВИ. Возможно развитие клинических форм, протекающих с наличием рвоты, болей в животе, жидкого стула, увеличением печени и селезенки, высыпаниями на коже, полиадении, поражения ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) [4, 5, 6].
Методами лабораторной диагностики арбовирусных лихорадок являются: определение вирусных анти-

генов и/или специфических антител методом ИФА, ПЦР-реакция с обратной транскрипцией [7].
В медикаментозной терапии арбовирусных лихорадок могут применяться противовирусные препараты (виферон, циклоферон, рибамидил и др.). При развитии менингита проводится инфузионная терапия с дегидратацией [6, 8].
Лихорадка Западного Нила. Вспышка Лихорадки Западного Нила (ЛЗН) в Астраханской области (АО) отмечалась в 1999—2000 гг., с регистрацией максимальной заболеваемости в августе-сентябре, совпадающей с пиком активности комаров *Culex pipiens*, являющихся переносчиками инфекции. ЛЗН протекала в двух клинических формах: с поражением

ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) у 69% больных и гриппоподобной, с синдромом ликворной гипертензии. В настоящее время заболеваемость ЛЗН в АО спорадическая, что сказывается на своевременности диагностики этой патологии [5, 6].

Лихорадка Батаи. В южных гиперэндемичных районах Российской Федерации переносчиками лихорадки Батаи являются комары *Anopheles maculipennis*, *Anopheles messeae*. Зараженность комаров *Anopheles messeae* в АО достигает 0,188%. Этот вид комаров нападает преимущественно на домашних животных, что снижает риск заражения людей, но зараженные животные становятся основным резервуаром инфекции. В северных районах России циркуляция вируса Батаи обуславливается комарами рода *Aedes* (*Aedes communis* и *Aedes punctor*). Инаппарантная форма инфекции у людей в эндемичных районах России отмечается в 3–10% случаев [9].

В 2007 г. в АО было зарегистрировано 5 случаев лихорадки Батаи у взрослого населения в возрасте $55,3 \pm 16,5$ лет. Заболевание протекало с фебрильной лихорадкой, катаральными явлениями в ротоглотке, симптомами менингизма, при отсутствии воспалительных изменений в СМЖ и случай менингита у подростка.

Лихорадка Инко. Резервуаром вируса Инко являются различные виды грызунов, домашние и дикие животные. Переносчик инфекции комар рода *Aedes* [1, 2].

Лихорадка Тягиня. Заболевания, вызываемые вирусом Тягиня регистрируются в странах Восточной и Западной Европы, Европейской части России, Заполярье, Дальнем Востоке и других регионах страны с высокой плотностью популяции комаров. Источником инфекции являются многие млекопитающие, грызуны, а переносчиками комары *A. vexans*. Вирус Тягиня может преодолевать гематоэнцефалический барьер и вызывать воспалительный процесс в ЦНС [10].

Лихорадка Синдбис на территории АО не регистрировалась. По данным исследования Kirbela S. et. al. [11], основными симптомами лихорадки Синдбис являются сыпь пятнисто-папулезного характера на туловище и конечностях, сохраняющаяся в течение недели, на фоне субфебрильной лихорадки или при ее отсутствии и длительно сохраняющиеся суставные боли (в течение нескольких месяцев).

Цель исследования: демонстрация собственных клинических наблюдений пяти случаев редко встречающихся арбовирусных лихорадок.

Клиническое наблюдение 1. (ЛЗН, гриппоподобная форма).

Пациент Д., 10 лет. Поступил в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахань на 5-й день от начала заболева-

ния, с направительным диагнозом «Астраханская риккетсиозная лихорадка». Начало заболевания острое, с повышения температуры тела до 39°C с ознобом, сильных головной и мышечных болей. На 5-й день болезни на коже туловища и конечностей появилась сыпь.

Эпидемиологические данные — проживает в сельской местности. Заболевание связывает с переохлаждением во время купания в реке.

Результаты физикального осмотра (5-й день болезни): жалобы на резкую головную боль разлитого характера. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Слабо выраженная ригидность мышц затылка. Симптомы Кернига и Брудзинского отрицательные. На коже туловища и конечностей мелкопятнистая сыпь розового цвета, следы укусов комаров. В зеве слабая гиперемия дужек и задней стенки глотки. Число дыханий 19 в 1 мин. При аускультации дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧСС — 80 в 1 мин. АД — 110/70 мм. рт. ст. Печень селезенка не пальпируются. Мочится удовлетворительно. Стул оформленный.

В общем анализе крови (5-е сутки болезни): Эр. $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb 110 г/л, Тр. $195 \times 10^9/\text{л}$, Лей. $4,6 \times 10^9/\text{л}$, ПЯ 2%, СЯ 65%, Лф. 26%, М. 2%, Э. 5%, СОЭ 13 мм/ч; СРБ 4 мг/л, АЛТ 56 ед/л, АСТ 48 ед/л. СМЖ: давление 220 мм. вод. ст., цвет прозрачный, цитоз 3 клетки в 1 мкл (лимфоциты). Белок 0,35 г/л.

Предварительный диагноз: Астраханская риккетсиозная лихорадка. Проводилось лечение: меглюмина акридоната (циклоферон) по 250 мг/сут. (по схеме — 5 введений через день), дезинтоксикационная и дегидратационная терапия, антигистаминные препараты.

Сыпь разрешилась в течение 5 дней, без пигментации и шелушения. Стойкая нормализация температуры тела достигнута на 12-е сутки от начала заболевания.

При серологическом исследовании крови методом ИФА на 8 день от начала болезни обнаружены антитела класса IgM к вирусу ЛЗН в титре 1:1600, со сменой на специфические антитела класса IgG на 14 сутки от начала болезни.

Больной выписан с выздоровлением на 16-е сутки от начала болезни. Заключительный диагноз: Лихорадка Западного Нила (гриппоподобная форма), средней тяжести.

Клиническое наблюдение 2. (ЛЗН, менингит).

Пациент Р., 8 лет. Поступил в инфекционный стационар на 2-ой день от начала болезни. Начало заболевания острое с повышения температуры тела до 40°C , головной боли, многократной рвоты.

Эпидемиологический анамнез: в течение двух недель до заболевания находился на отдыхе в детском лагере.

Результаты физикального осмотра (2-ой день болезни). Состояние тяжелое. В сознании. Вялый, адинамичный. Выраженная ригидность мышц затылка. Симптомы Кернига, Брудзинского положительные с обеих сторон. Брюшные рефлекс быстро истощаются, кремастерный рефлекс отрицательный. Кожные покровы чистые, обычной окраски. В зеве гиперемия дужек миндалин, язычка. Число дыханий 28 в 1 мин. Дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧСС 89 в 1 мин. АД 120/70 мм.рт.ст. Печень, селезенка не пальпируются. Мочится удовлетворительно. Стул оформленный.

В общем анализе крови (2-и сутки болезни): Эр. $3,5 \times 10^{12}/л$; Нб 130 г/л, Тр. $329 \times 10^9/л$, Лей. $18,9 \times 10^9/л$, ПЯ 5%, СЯ 62%, Лф. 28%, М. 2%, Э. 3%, СОЭ 29 мм/ч; СРБ 18 мг/л, АЛТ 86 ед./л; АСТ 68 ед./л. СМЖ: давление 230 мм. вод. ст., цвет прозрачный, цитоз 676 клеток в 1 мкл (69% лимфоциты). Белок 0,72 г/л.

Предварительный диагноз: Серозный менингит, тяжелый. На фоне лечения циклофероном (меглюмина акридонацетат) из расчета 10 мг/кг/сут, по базовой схеме через 1 день (12 инъекций), дезинтоксикационной и дегидратационной (маннитол, лазикс) терапии состояние больного стабилизировалось, к 7-му дню от начала заболевания расценивалось как среднетяжелое. Температура тела снизилась до нормальных цифр, рвота и головная боль отсутствовали, но сохранялись слабость и умеренно выраженная ригидность мышц затылка. Полная санация СМЖ достигнута к 20 дню от начала болезни.

При серологическом исследовании крови методом ИФА на 7-ой день болезни обнаружены специфические антитела к вирусу ЛЗН класса IgM 1:800, а на 17-ый день класса IgG в титре 1:1800.

Заключительный диагноз: Лихорадка Западного Нила, менингеальная тяжелая форма.

Последствием перенесенного менингита у пациента Р. явился астеноневротический синдром.

Клиническое наблюдение 3. Лихорадка Батаи (менингит).

Пациент А., 17 лет. Поступил в инфекционный стационар на 3-и сутки от начала заболевания, с предварительным диагнозом менингит. Начало болезни с повышения температуры тела до $39,7^{\circ}\text{C}$, вялости, сонливости. За медицинской помощью не обращался. Самостоятельно принимал ибупрофен, умифеновир, азитромицин. В последующие дни лихорадка сохранялась, появились рвота, интенсивная головная боль. На фоне повышения температуры тела до 40°C отмечались кратковременные тонические судороги, в связи с чем был доставлен в инфекционную больницу.

Эпидемиологический анамнез: По месту постоянного проживания отмечается наличие большого количества комаров.

Результаты физикального осмотра на 3-и сутки от начала болезни: жалобы на слабость, отсутствие аппетита, сильную головную боль, рвоту. Состояние тяжелое. Сознание сохранено. На вопросы отвечает правильно. Четко выраженная ригидность мышц затылка. Симптомы Кернига и Брудзинского слабо положительные. Температура тела $39,2^{\circ}\text{C}$. Кожные покровы обычной окраски. Петехиальная сыпь на конечностях и туловище. Лимфаденопатия с преимущественным увеличением переднешейных лимфатических узлов, до 0,5 мм в диаметре. Кожа в области лимфоузлов не изменена, пальпация безболезненная. ЧСС 98 в 1 мин, ЧД 32 в 1 мин, АД 130/70 мм.рт.ст. Слизистые оболочки полости рта обычной окраски. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Мочится удовлетворительно. Стул оформленный.

В общем анализе крови (3-и сутки болезни): Эр. $3,9 \times 10^{12}/л$; Нб 120 г/л, Тр. $259 \times 10^9/л$, Лей. $8,6 \times 10^9/л$, ПЯ 4%, СЯ 63%, Лф. 30%, М. 2%, Э. 1%, СОЭ 23 мм/ч; СРБ 32 мг/л, АЛТ 76 ед./л; АСТ 52 ед./л. СМЖ: цитоз 126 в 1 мкл (79% лимфоциты).

Предварительный диагноз: Серозный менингит. Проводилось лечение: противовирусное — рибавирин (рибамидил) 1000 мг/сут в течение 14 дней, дезинтоксикационная и дегидратационная терапия, витамины группы В, пирасетам.

В последующие дни состояние больного стабилизировалось. Сохранялись слабость, субфебрильная температура тела, слабо выраженные менингеальные симптомы. Интенсивность головной боли уменьшилась. Рвота прекратилась. Стойкая нормализация температуры тела достигнута на 6-е, а санация СМЖ на 16 сутки от начала болезни.

При исследовании крови методом ИФА на 8 день от начала болезни были обнаружены антитела класса IgM к вирусу Батаи в титре 1:1800, со сменой на специфические антитела класса IgG на 16 сутки от начала болезни. На момент выписки (18-е сутки от начала болезни) состояние пациента удовлетворительное. Не лихорадит. Последствием перенесенного менингита у пациента А. являлся цереброастенический синдром, сохранявшийся в течение 3 мес. после выписки из стационара и потребовавший медикаментозной терапии седативными средствами (настойка валерианы, пустырника), ноотропами.

Заключительный диагноз: Лихорадка Батаи, менингеальная тяжелая форма.

Клиническое наблюдение 4. Лихорадка Инко.

Больной В., 14 лет. Госпитализирован в ГБУЗ АО «Областная инфекционная больница им А. М. Ничоги» г. Астрахань на 3-й день болезни. Начало заболевания острое с повышения температуры тела до $39,8^{\circ}\text{C}$, головной боли, сухого кашля. За медицин-

ской помощью не обращался. Принимал жаропонижающие препараты.

Эпидемиологический анамнез: инфекционных заболеваний по месту постоянного проживания в последние 2 недели не отмечалось.

Результаты физикального осмотра на 3-й день заболевания: жалобы на слабость, сильную головную боль, без четкой локализации. Состояние средней тяжести. Температура тела 39°C. Сомнительная ригидность мышц затылка. Симптомы Кернига и Брудзинского отрицательные. Кожные покровы чистые. В зеве слабая гиперимия миндалин, дужек, язычка, задней стенки глотки. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Кашель малопродуктивный. Число дыханий 24 в 1 мин. Дыхание жесткое, проводится по всем полям, сухие хрипы с обеих сторон. ЧСС 86 в 1 мин. Тоны сердца умеренно приглушены. Повторная рвота, не связанная с приемом пищи и не приносящая облегчения. Живот мягкий безболезненный при пальпации. Печень селезенка не пальпируются. Мочится удовлетворительно. Стул оформленный.

В общем анализе крови (3-и сутки болезни): Эр. $4,1 \times 10^{12}/л$; Нб 140 г/л, Тр. $382 \times 10^9/л$, Лей. $3,6 \times 10^9/л$, ПЯ 2%, СЯ 59%, Лф. 36%, М. 1%, Э. 2%, СОЭ 15 мм/ч; СРБ- 3 мг/л, АЛТ 56 ед./л; АСТ 89 ед./л.

По результатам рентгенографии легких, очаговые и инфильтративные изменения отсутствуют. В последующие двое суток интенсивность головной боли нарастала, сохранялись рвота и лихорадка, что явилось основанием для проведения диагностической люмбальной пункции. СМЖ вытекала частыми каплями. Давление СМЖ — 230 мм вод. ст. Цвет ликвора прозрачный, цитоз 5 клеток (лимфоциты), белок 0,33 г/л. Интенсивность головной боли после пункции уменьшилась.

Предварительный диагноз: Вирусная инфекция неуточненная. Гипертензионный синдром. Проводилось лечение: меглюмина акридоната (циклоферон) 250 мг/сут, по схеме через день, дезинтоксикационная и дегидратационная терапия.

Температура тела стойко нормализовалась на 10-й день от начала болезни, кашель сохранялся до 12 дня болезни. При серологическом исследовании крови на 7 день болезни методом ИФА обнаружены специфические антитела класса IgM в титре 1:800 к вирусу Инко.

Выписан с выздоровлением на 15 день от начала заболевания.

Заключительный диагноз: Лихорадка Инко, катаральная (гриппоподобная) форма средней тяжести.

Клиническое наблюдение 5. Лихорадка Тягиня.

Пациент К., 20 лет. Госпитализирован в инфекционный стационар на 2-ой день заболевания с предварительным диагнозом: «Вирусная инфекция неуточ-

ненной этиологии». Начало заболевания острое с повышения температуры тела до 39,5°C с ознобом, головной боли, рвоты.

Эпидемиологический анамнез: проживает в сельской местности, в частном доме.

Результаты физикального осмотра на 2-ой день болезни: жалобы на постоянную головную боль, рвоту, слабость. Состояние средней тяжести. Температура тела 38,5°C. Слабо выраженные ригидность мышц затылка и верхний симптом Брудзинского. На коже конечностей, туловища небольшое количество элементов сыпи пятнисто-папулезного и петехиального характера. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы размером до 0,5 см в диаметре. Умеренная гиперемия дужек и язычка. Кашель сухой. Заложенность носа. Число дыханий 20 в 1 мин. Пульс 86 в 1 мин удовлетворительных качеств. АД 120/80 мм.рт.ст. Живот доступен глубокой пальпации, слабо болезненный в эпигастральной области.

В общем анализе крови (3-и сутки болезни): Эр. $3,8 \times 10^{12}/л$; Нб 120 г/л, Тр. $282 \times 10^9/л$, Лей. $12,6 \times 10^9/л$, ПЯ 3%, СЯ- 8%, Лф. 32%, М. 3%, Э. 4%, СОЭ 12 мм/ч; СРБ 10 мг/л, АЛТ 92 ед./л; АСТ 72 ед./л. СМЖ — цвет прозрачный, давление 230 мм.вод.ст., цитоз 7 клеток в 1 мкл (6 лимфоцитов, 1 нейтрофил). Мочится удовлетворительно. Стул оформленный.

Предварительный диагноз: Грипп. Проводившееся лечение: рибавирин (рибамидил) в суточной дозе 1000 мг в течение 5 дней, меглюмина акридоната (циклоферон) 250 мг/сут. через день (5 инъекций); дезинтоксикационная и дегидратационная терапия.

Головная боль купирована на 5-й день, температура тела нормализовалась на 6-й день болезни. При серологическом исследовании крови на 7 день болезни методом ИФА обнаружены антитела класса IgM в титре 1:740 к антигену вируса Тягиня. Больной выписан с выздоровлением на 14 день болезни.

Заключительный диагноз: Лихорадка Тягиня, гриппоподобная форма средней тяжести.

Заключение

Арбовирусные лихорадки (ЛЗН, Батаи, Инко, Тягиня) в приведенных нами пяти клинических наблюдениях протекали в двух клинических формах: катаральной и с поражением ЦНС. При катаральной форме арбовирусные лихорадки протекали с синдромом ликворной гипертензии и преобладанием в клинической картине фебрильной лихорадки и общемозговой симптоматики (интенсивной головной боли, рвоты) при отсутствии признаков воспаления в СМЖ. Данные симптомы в сочетании с катаральным синдромом, кашлем могут трактоваться как ОРВИ, а при наличии лимфаденопатии — как аденовирусная инфекция, мононуклеоз, при петехиальной сыпи — как грипп. Арбовирусные лихорадки, протекающие с по-

ражением ЦНС (менингит), имели значительное сходство с энтеровирусными менингитами, как по сезонности, так и по клинической симптоматике.

Таким образом, на эндемичных по комариным лихорадкам территориях России в летний период года лихорадящих пациентов с общемозговой симптоматикой и/или менингеальными симптомами необходимо обследовать на группу арбовирусных лихорадок. Безусловным подтверждением диагноза является обнаружение методом ИФА специфических антител класса IgM и/или генома вируса методом ПЦР — на первой неделе болезни, наличие антител класса IgG — в конце второй-третьей недели от начала болезни, с нарастанием титра антител в динамике.

Литература/References:

1. Демихов В.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых вирусами Инко и Тягиня (по результатам исследований, выполненных в Рязанской области). Автореф. дисс. ... к.м.н. Рязань, 1992. [Demikhov V.G. Clinical and epidemiological characteristics of diseases caused by Inco and Tyagin viruses (based on the results of studies performed in the Ryazan region). Abstract diss. ... PhD. Ryazan, 1992. (In Russ.)]
2. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2017 году (Аналитический обзор). Ставрополь: Литера; 2018: 112. [Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Prislegina D.A. Epidemiological situation of natural focal infectious diseases in the Southern and North Caucasus Federal Districts in 2017 (Analytical review). Stavropol: Litera; 2018:112. (In Russ.)].
3. Люкшина Е.Ю., Баташев В.В., Ковалев Е.В. Результаты эпидемиологического мониторинга за природными очагами особо-опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области. Мед. вестник Юга России. 2021; 12(4):83–90. [Lyukshina E.Yu., Batashev V.V., Kovalev E.V. Results of epidemiological monitoring of natural foci of especially dangerous infectious diseases common to humans and animals in the Rostov region. Med. Vestnik Yuga Rossii=Med.Bulletin of the South of Russia. 2021;12(4):83–90. (In Russ.)].
4. Волкова Н.Н., Мусабаев Э.И., Шерматов В.А. Лихорадка Западного Нила в Узбекистане. Инфекционные болезни. 2012; 10(2):26–29. [Volkova N.N., Musabaev E.I., Shermatov V.A. West Nile fever in Uzbekistan. Infekcionnye Bolezni=Infectious Diseases. 2012; 10(2):26–29. (In Russ.)]
5. Кимирилова О.Г., Кимирилов А.А., Харченко Г.А. Арбовирусные менингиты у детей. Детские инфекции. 2014; 13(2):57–60. [Kimirilova O.G., Kimirilov A.A., Kharchenko G.A. Arbovirus meningitis in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2014; 13(2): 57–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-2>]
6. Галимзянов Х.М., Василькова В.В., Кантемирова Б.И., Акмаева Л.Р. Арбовирусные комаринные инфекции. Инфекционные болезни — новости, мнение, обучение. 2016; 4:29–37. [Galimzyanov H.M., Vasilkova V.V., Kantemirova B.I., Akmayeva L.R. Arbovirus mosquito infections. Infekcionnye Bolezni — Novosti, Mnenie, Obuchenie=Infectious Diseases — News, Opinion, Education. 2016; 4:29–37. (In Russ.)]
7. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д., Сергиев В.П. Тропические болезни: руководство для врачей. М.: Бином; 2015. [Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., Zavoikin V.D. Sergiev V.P. Tropical diseases: a guide for doctors. M.: Binom; 2015. (In Russ.)]
8. Anis E. Grotto I., Mendelson E. West Nile fever in Israel: the reemergence of an endemic disease. Journal of Infection. 2014; 68(2): 170–175.
9. Терехин С.А. Молекулярно-генетическая и биологическая характеристика вируса Батаи и создание тест системы для диагностики этой инфекции. Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2009. [Terekhin S.A. Molecular genetics and biological characteristics of the Batai virus and the creation of a test system for the diagnosis of this infection. Abstract diss. ... PhD. M., 2009. (In Russ.)]
10. Кимирилова О.Г., Кимирилов А.А., Галимзянов Х.М., Харченко Г.А. Лихорадка Тягиня. как природно-очаговая инфекция в Астраханской области. Инфекционные болезни. 2011; 9(S1):163–164. [Kimirilova O.G., Kimirilov A.A., Galimzyanov H.M., Kharchenko G.A. Tyagin fever as a natural focal infection in the Astrakhan region. Infekcionnye Bolezni=Infectious Diseases. 2011; 9(S1): 163–164. (In Russ.)]
11. Kirbela S., Ratti O., Huhtamo E. Sindbis virus infection in resident birds, migratory birds and humans. Finland Emerg. Infect. Dis. 2008; 14(1):41–47.

Статья поступила 06.05.2022

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