



ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С ДЕКАБРЯ 2002 ГОДА, ВЫХОДИТ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

3.1.21. Педиатрия, 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.2. Эпидемиология

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

Подписано в печать 20.06.2023 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Т. М. Чернова, Д. О. Иванов, Е. Б. Павлова, В. Н. Тимченко, Е. В. Баракина, О. В. Булина, И. Ю. Базунова, А. А. Жеребцова, К. Д. Мурашёва. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса 5
- О. Н. Солодовникова, А. Ю. Дягилева, А. А. Еровиченков, Ю. Н. Хлыповка, С. К. Пылаева, Е. А. Артамонова, Е. Ю. Пылаева, А. Ю. Берестовская, Д. В. Трощанский, А. Е. Цыганков, Ф. А. Агеев, Д. Н. Проценко. Раннее выявление риска клинического ухудшения у пациентов детского возраста при острых респираторных вирусных инфекциях 12
- О. Г. Кимирилова, Г. А. Харченко. Клиническое и прогностическое значение фибронектина плазмы крови и циркулирующих иммунных комплексов при вирусных менингитах у детей 18
- М. С. Бохонов, Л. Е. Галицина, И. Г. Ситников, О. С. Горбунова. Клинические особенности хронического гепатита С у детей 23
- А. А. Хаматова, А. И. Мазус, Т. А. Чеботарева, Ю. Ф. Влацкая, Т. А. Туполева, Д. С. Тихомиров. Распространенность и особенности течения ВИЧ/ВГС ко-инфекции у беременных 28
- Л. Н. Туйчиев, Г. К. Худайкулова, Ш. Б. Рахматуллаева, М. Т. Муминова. Сравнительный анализ клиники и течения острых диарей у детей при ВИЧ-инфекции 34

В помощь практическому врачу

- В. А. Мельник, Е. И. Беседина, К. В. Мельник, Ю. А. Лыгина, О. А. Бояр, Л. В. Скрипка. Особенности эпидемической и эпизоотической ситуации по рабической инфекции в Донецкой Народной Республике 39

Обзор литературы

- Н. А. Драчева, Л. Н. Мазанкова. Сочетанная инфекция COVID-19 с ОРВИ различной этиологии у детей: распространенность и особенности течения 43
- В. В. Шкарин, О. В. Ковалишена, А. В. Сергеева, А. А. Муртаева. Аспекты коморбидности у детей с COVID-19 49

Случай из практики

- В. В. Соколовская, А. А. Литвинова, Н. Н. Смолянкин, А. В. Крикова, Р. С. Козлов. Триггерная роль COVID-19 в развитии сахарного диабета 1-го типа и кетоацидоза у ребенка: случай из практики 56
- О. Б. Ковалев, О. В. Молочкова, В. В. Луценко, А. А. Сахарова, А. А. Козлова, А. А. Корсунский, Е. В. Галеева. Клинический случай тяжелой сальмонеллезной инфекции, осложненной повреждением почек у ребёнка 8 лет. 61
- Е. Б. Павлова, Д. О. Иванов, В. Н. Тимченко, Н. В. Павлова, А. Н. Назарова, Г. В. Кондратьев, Т. М. Чернова, А. В. Федорова, А. А. Данилина, О. В. Булина. Клинический случай инфекционного мононуклеоза сочетанной этиологии (ВЭБ + ЦМВ) на фоне апластической анемии у подростка 65

Вопросы медицинского образования

- Л. В. Крамарь, О. А. Карпухина, Т. Ю. Ларина. Опыт использования сочетания технологии симуляционного обучения и имитационной деловой игры при изучении инфекционных болезней у детей. 69



CHILDREN'S INFECTIONS

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002, THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

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

EDITORIAL BOARD

| | |
|--|--|
| D. Averbuch — MD, Jerusalem, Israel | L. N. Mazankova — MD, Professor, Moscow |
| V. A. Anokhin — MD, Professor, Kazan | G. P. Martynova — MD, Professor, Krasnoyarsk |
| V. F. Balikin — MD, Professor, Ivanovo | V. A. Matveev — MD, Professor, Vitebsk, Belarus |
| R. Kh. Begaydarova — MD, Professor, Karaganda, Kazakhstan | E. V. Mikhailova — MD, Professor, Saratov |
| S. M. Bezrodnova — MD, Professor, Stavropol | O. V. Molochkova — PhD, Associate Professor, Moscow |
| B. M. Blokhin — MD, Professor, Moscow | V. P. Molochniy — MD, Professor, Khabarovsk |
| A. G. Bokovoy — MD, Professor, Moscow | D. Yu. Ovsyannikov — MD, Professor, Moscow |
| I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel | N. V. Polunina — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow |
| S. G. Gorbunov — MD, Professor, Moscow | I. V. Polesko — MD, Professor, Moscow |
| A. V. Gordeets — MD, Professor, Vladivostok | M. S. Savenkova — MD, Professor, Moscow |
| A. V. Gorelov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow | I. G. Sitnikov — MD, Professor, Yaroslavl |
| L. I. Iliencko — MD, Professor, Moscow | E. M. Simovanyan — MD, Professor, Rostov-on-Don |
| T. A. Daminov — Academician of the ASRU, MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan | N. V. Scripchenko — MD, Professor, St.-Peterburg |
| O. K. Kiselevich — PhD, Associate Professor, Moscow | V. N. Timchenko — MD, Professor, St.-Peterburg |
| O. V. Kladova — MD, Professor, Moscow | L. N. 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 | 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 20.06.2023

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- T. M. Chernova, D. O. Ivanov, E. B. Pavlova, V. N. Timchenko, E. V. Barakina, O. V. Bulina, I. Yu. Bazunova, A. A. Zherebtsova, K. D. Murasheva.
The impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children in a metropolis 5
- O. N. Solodovnikova, A. U. Dyagileva, A. A. Erovičnikov, Y. N. Khlypovka, S. K. Pylaeva, E. A. Artamonova, E. Yu. Pylaeva, A. U. Berestovskaia, D. V. Troshyanskiy, A. E. Tsygankov, F. A. Ageev I, D. N. Protsenko. Early warning system of clinical deterioration in pediatric patients with common cold 12
- O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko. Clinical and prognostic significance of plasma fibronectin and circulating immune complexes in viral meningitis in children 18
- M. S. Bokhonov, L. E. Galitsina, I. G. Sitnikov, O. S. Gorbunova.
Clinical features of chronic hepatitis C in children 23
- A. A. Khamatova, A. I. Mazus, T. A. Chebotareva, J. F. Vlatskaya, T. A. Tupoleva, D. S. Tikhomirov.
Prevalence and features of the course of HIV/HCV co-infection in pregnant women 28
- L. N. Tychiev, G. K. Khudaikulova, Sh. B. Rakhmatullaeva, M. T. Muminova.
Comparative analysis of the clinic and the course of acute diarrhea in children with HIV infection 34

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- V. A. Melnik, E. I. Besedina, K. V. Melnik, Yu. A. Lygina, O. A. Boyar, L. V. Skripka.
Peculiarities of the epidemic and epizootic situation of rabies infection in the Donetsk People's Republic 39

REVIEW OF THE LITERATURE

- N. A. Dracheva, L. N. Mazankova. Combined infection of COVID-19 with ARI of various etiologies in children: prevalence and features of the course 43
- V. V. Shkarin, O. V. Kovalishena, A. V. Sergeeva, A. A. Murtaeva.
Aspects of comorbidity in children with COVID-19 49

CASE REPORT

- V. V. Sokolovskaya, A. A. Litvinova, N. N. Smolyankin, A. V. Krikova, R. S. Kozlov.
The trigger role of COVID-19 in the development of type I diabetes mellitus and ketoacidosis in a child: the case from practice 56
- O. B. Kovalev, O. V. Molochkova, V. V. Lutsenko, A. A. Sakharova, A. A. Kozlova, A. A. Korsunsky, E. V. Galeeva. A clinical case of severe salmonella infection complicated by acute kidney injury in an 8-year-old child 61
- E. B. Pavlova, D. O. Ivanov, V. N. Timchenko, N. V. Pavlova, A. N. Nazarova, G. V. Kondratiev, T. M. Chernova, A. V. Fedorova, A. A. Danilina, O. V. Bulina.
A clinical case of infectious mononucleosis combined etiology (EBV + CMV) on the background of aplastic anemia in a teenager 65

MEDICAL EDUCATION ISSUES

- L.V. Kramar, O. A. Karpukhina, T. Yu. Larina. Experience of using the technologies of simulation training and simulation business game in the study of the discipline of infectious diseases in children 69

Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса

Т. М. Чернова¹, Д. О. Иванов¹, Е. Б. Павлова¹, В. Н. Тимченко¹, Е. В. Баракина¹, О. В. Булина¹, И. Ю. Базунова², А. А. Жеребцова², К. Д. Мурашова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

² СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №27», Санкт-Петербург, РФ

В работе на основе ретроспективного анализа медицинской документации детской поликлиники за 2017–2022 гг. проведена оценка влияния пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей. Полученные данные свидетельствуют о том, что в детской популяции Санкт-Петербурга, как и во всем мире, наряду с низкой вовлеченностью в эпидемический процесс по новой коронавирусной инфекции, значительно снизилась заболеваемость сезонными острыми респираторными и кишечными инфекциями, ветряной оспой, скарлатиной, коклюшем. Пандемия COVID-19 не оказала существенного влияния на структуру и сезонность инфекционных заболеваний у детей. Поэтапный выход из локдауна не привел к прогнозируемому взрывному росту сезонных инфекций — по мере смягчения ограничений заболеваемость острыми респираторными и кишечными инфекциями в течение двух последних лет плавно вернулась к допандемическому уровню.

Ключевые слова: дети, инфекционная заболеваемость, пандемия, COVID-19

The impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children in a metropolis

T. M. Chernova¹, D. O. Ivanov¹, E. B. Pavlova¹, V. N. Timchenko¹, E. V. Barakina¹, O. V. Bulina¹, I. Yu. Bazunova², A. A. Zherebtsova², K. D. Murasheva²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

² City Polyclinic No. 27, Saint-Petersburg, Russia

In the work, based on a retrospective analysis of the medical documentation of a children's clinic for 2017–2022, the impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children was assessed. The data obtained indicate that in the children's population of St. Petersburg, as well as throughout the world, along with low involvement in the epidemic process of a new coronavirus infection, the incidence of seasonal acute respiratory and intestinal infections, chicken pox, scarlet fever, and whooping cough has significantly decreased. The COVID-19 pandemic did not have a significant impact on the structure and seasonality of infectious diseases in children. The phased exit from the lockdown did not lead to the predicted explosive growth of seasonal infections — as restrictions were eased, the incidence of acute respiratory and intestinal infections over the past two years has smoothly returned to pre-pandemic levels.

Keywords: children, infectious disease, pandemic, COVID-19

Для цитирования: Чернова Т.М., Д.О. Иванов, Е.Б. Павлова, В.Н. Тимченко, Е.В. Баракина, О.В. Булина, И.Ю. Базунова, А.А. Жеребцова, К.Д. Мурашова. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):5-11 doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11

For citation: Chernova T.M., D.O. Ivanov, E.B. Pavlova, V.N. Timchenko, E.V. Barakina, O.V. Bulina, I. Yu. Bazunova, A.A. Zherebtsova, K.D. Murasheva. The impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children in a metropolis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):5-11 doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11

Информация об авторах:

Чернова Татьяна Маратовна (T. Chernova, PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; t-chernova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4845-3757>

Иванов Дмитрий Олегович (D. Ivanov, MD, PhD), д.м.н., профессор, ректор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; doivanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

Павлова Елена Борисовна (E. Pavlova, PhD), к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; infarm@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7596-1004>

Тимченко Владимир Николаевич (V. Timchenko, MD, PhD), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей им. профессора М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; timchenko220853@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>

Баракина Елена Владимировна (E. Barakina, PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; elenabarakina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2128-6883>

Булина Оксана Владимировна (O. Bulina, PhD), к.м.н., доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; oksanabulina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777>

Базунова Ирина Юрьевна (I. Bazunova), заведующая детским поликлиническим отделением СПб ГБУЗ «ГП №27»; bazunova52@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7607-9638>

Жеребцова Анастасия Александровна (A. Zherebtsova), заведующая кабинетом инфекционных, паразитарных заболеваний и иммунопрофилактики СПб ГБУЗ «ГП №27»; zherebtsova2a@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2380-1367>

Мурашова Ксения Дмитриевна (K. Murasheva), врач-педиатр участковый СПб ГБУЗ «ГП №27»; p27@p27.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2674-1440>

Инфекционные болезни остаются актуальной проблемой мирового здравоохранения, что обусловлено их распространенностью, угрозой неблагоприятных последствий и преждевременной смертностью. Заболе-

ваемость различными инфекциями в значительной мере зависит от уровня социально-экономического развития страны и является важным показателем оценки охраны здоровья населения. На развитие эпидемического про-

цесса существенное влияние оказывают санитарно-коммунальное благоустройство, развитие системы здравоохранения, характер питания, условия труда и быта, национальные и религиозные обычаи. В высокоразвитых странах регистрируются спорадические случаи, тогда как в развивающихся странах нередко инфекционные болезни носят вспышечный и даже массовый (эпидемический) характер.

В России в последние десятилетия поддерживалась благоприятная санитарно-эпидемиологическая ситуация со снижением заболеваемости по большинству инфекций [1]. Это послужило поводом к реорганизации системы оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями и сокращению коечного фонда инфекционных стационаров [2]. В то же время инфекционная заболеваемость сопряжена с существенными экономическими затратами, обусловленными нетрудоспособностью работающего населения, расходами на лечение больных и проведением противоэпидемических мероприятий. Ежегодно в России регистрировалось около 30 млн случаев инфекционных болезней. Только за последние годы потери из бюджета нашей страны возросли с 627,6 млрд рублей в 2017 г. до 813,9 млрд рублей в 2021 г. [3]. Однако уже накануне пандемии сложилась напряженная ситуация по инфекционной заболеваемости. Проводимые исследования показывали негативную тенденцию к росту инфекций, особенно среди детского населения [4], что должно было насторожить органы управления здравоохранением. Появление в 2020 г. новой коронавирусной инфекции (COVID-19) спровоцировало резкое увеличение количества инфекционных больных с 33 млн случаев в 2019 г. до 37,5 млн случаев в 2020 г. и 50,7 млн случаев в 2021 г. [3], вызвав беспрецедентную нагрузку на систему здравоохранения.

В связи с этим изучение особенностей инфекционной заболеваемости, в том числе в период распространения новой коронавирусной инфекции, имеет первостепенное значение при организации медицинской помощи населению и обеспечении противоэпидемической безопасности.

Цель — оценить влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации детской поликлиники за 2017–2022 гг. — «Отчет о заболеваниях гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями» (форма №3), «Протокол сверки инфекционной заболеваемости с поликлиникой» (В соответствии с совместным распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства СПб и Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу от 24.09.2007 года N 479-р/1 «О порядке учета и регистрации инфекционных и паразитарных болезней в Санкт-Петербурге»),

журнал учета инфекционной заболеваемости (форма 060/у), медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у). Всего под наблюдением в детской поликлинике, согласно спискам прикрепленного населения, находилось в 2017 г. — 12 208 чел., 2018 г. — 12 311 чел., 2019 г. — 12 113 чел., 2020 г. — 11 992 чел., 2021 г. — 11 654 чел., 2022 г. — 11 409 чел.

Диагноз инфекционного заболевания устанавливали на основании характерных клинических проявлений и/или результатов лабораторного обследования в соответствии с требованиями действующих санитарно-эпидемиологических правил. Этиологическая диагностика новой коронавирусной инфекции проводилась выявлением РНК SARS-CoV-2 в материале из ротоглотки и носа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридо-иммунофлуоресцентной детекцией (набор реагентов «Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG», производитель: ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия) и с помощью экспресс-теста для выявления антигена коронавируса SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа (набор реагентов «Экспресс-антиген SARS-CoV-2-ИХА», производитель: ООО «РАПИД БИО», Россия).

В ходе работы проведен анализ инфекционной заболеваемости детей, прикрепленных к детской поликлинике, изучена структура инфекционной патологии в препандемическом периоде (2017–2019 гг.) и в условиях пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.), проанализирована динамика показателей, оценено влияние новой коронавирусной инфекции на сезонные и возрастные особенности острых инфекционных заболеваний.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и расчетом доверительного интервала (ДИ) по Клопперу-Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2), позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством качественных характеристик выборки и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ выявил отчетливую тенденцию к снижению количества прикрепленного детского населения в период пандемии (рис. 1). В значительной степени это обусловлено уменьшением постановки на учет новорожденных детей. Полученные нами данные полностью соответствуют общемировым трендам. Так, результаты опросов в начале первой волны COVID-19 в Германии, Франции, Испании и Великобритании показывали, что 73% семей решили отложить или полностью отказались от своих планов рождения ребенка в 2020 г. Рождаемость в США с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. упала на 15%. [5]. В России, согласно данным Росстата,

в январе-феврале 2021 г. количество новорожденных сократилось на 0,4% по сравнению с тем же периодом 2020 г. [6]. К сожалению, на фоне относительной стабилизации ситуации с COVID-19 в 2022 г. количество родившихся детей продолжило снижаться (рис. 1).

По результатам анализируемой медицинской документации ситуация с инфекционной заболеваемостью, как в допандемический период, так и пандемический, на первый взгляд выглядит стабильной. Так, в 2017 г. зарегистрировано 11 093 случаев, в 2018 г. — 11 984 случаев, в 2019 — 12367 случаев инфекционных болезней. Практически на том же уровне регистрация оставалась и в разгар пандемии (2021 г. — 12 209 случаев и чуть выше в 2022 г. — 13 427 случаев). Тем не менее, с учетом количества прикрепленного детского населения, уже в допандемическом периоде наметилась тенденция к нарастанию частоты инфекционной патологии и за три года она увеличилась более чем на 10% — с 90,9% в 2017 г. до 102,1% в 2019 г. (рис. 2). Введение противоэпидемических ограничений в 2020 г. (самоизоляция, ношение масок, социальное дистанцирование и др.), направленных на снижение распространенности COVID-19, способствовало всеобщему снижению показателей заболеваемости другими инфекциями в среднем на 35–41%, а по отдельным нозологиям более 80% [7, 8]. В России из-за низкой вовлеченности детского населения в эпидемический процесс профилактические мероприятия в этой группе носили более сдержанный характер. В результате в 2020 г. зафиксировано незначительное уменьшение инфекционных болезней среди прикрепленных детей (10921/91,5%) (рис. 2). После смягчения ограничительных мер в 2021 г. в мире начался ожидаемый рост заболеваемости, связанный с возвращением респираторных и желудочно-кишечных инфекций [9]. К сожалению, среди наблюдаемых детей эта тенденция продолжилась не только в 2021 г. (104,8%), но и в 2022 г. (117,7%).

Среди инфекционных заболеваний первое место традиционно занимают острые респираторные инфекции (ОРИ). Объясняется это разнообразием респираторных патогенов, легкостью их передачи и формированием типоспецифического иммунитета [10]. В начале пандемии COVID-19 предполагалось, что появление нового возбудителя приведет к резкому изменению структуры инфекционной патологии. И действительно, в 2020 г. и 2021 г. в различных регионах отмечалось вытеснение штаммов гриппа и ОРИ возбудителем новой коронавирусной инфекции с отсутствием характерных для прошлых лет сезонных эпидемий [11]. Согласно результатам нашего исследования, ОРИ в детской популяции сохраняли лидирующие позиции как до, так и во время пандемии (рис. 2). При этом ежегодный значимый прирост заболеваемости детей начался уже в допандемическом периоде (9858/80,8% — 2017 г., 10 805/87,7% — 2018 г., 11 316/93,4% — 2019 г.) ($\chi^2 = 46,1, p < 0,0001$). Как и в других странах [12], появление в циркуляции SARS-CoV-2 и связанные с ним профилакти-

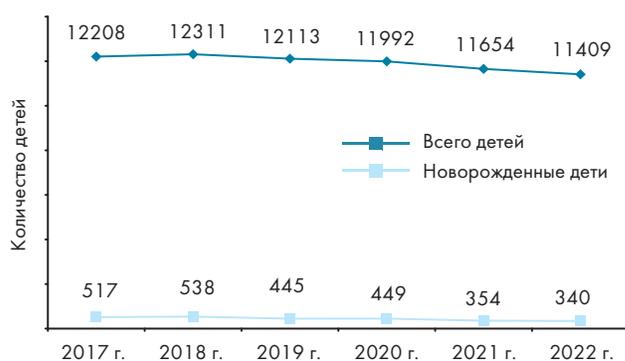


Рисунок 1. Общее количество прикрепленных и новорожденных детей в 2017–2022 гг.

Figure 1. Total number of attached and newborn children in 2017–2022

ческие мероприятия привели к снижению регистрации ОРИ в 2020 г. (9440/78,8%) ($\chi^2 = 47,3, p < 0,0001$). После снятия социальных ограничений частота ОРИ, включая грипп, у детей в 2021 г. выросла на 12,8%, достигнув прежнего допандемического уровня — 10 674/91,6% в 2021 г. и 10 520/92,3% в 2022 г.

Существенного влияния пандемии на сезонность острых респираторных инфекций нами не выявлено. Эпидемический подъем заболеваемости ОРИ также начинался в сентябре и заканчивался в апреле (рис. 3). Как и в прежние годы наибольшее количество случаев регистрировалось в зимние месяцы. Выраженный пик в феврале–марте 2020 г. (2208/23,4% [ДИ:22,5%–24,3%] — 2129/22,6% [ДИ:21,7%–23,4%] соответственно) мог быть частично обусловлен недиагностированной на тот момент новой коронавирусной инфекцией. В 2021 г. и 2022 г. максимум заболеваемости пришелся на декабрь (1919/18,0% [ДИ:17,3%–18,7%] и 1923/18,2% [ДИ:17,5%–19,0%] соответственно).

Известно, что ОРИ, особенно с вовлечением верхних дыхательных путей, преимущественно наблюдаются

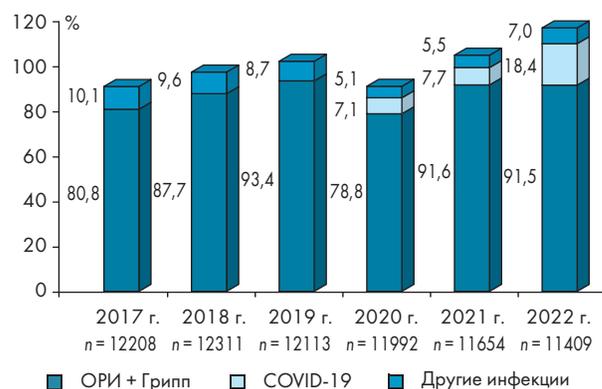


Рисунок 2. Количество зарегистрированных инфекционных заболеваний (%) на прикрепленное детское население (n) в 2017–2022 гг.

Figure 2. Number of reported infectious diseases (%) per assigned child population (n) in 2017–2022

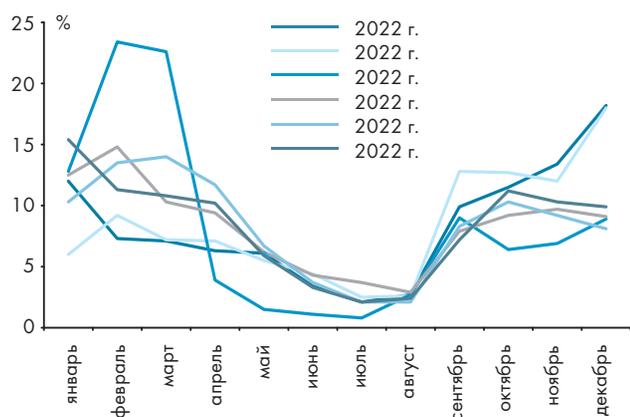


Рисунок 3. Сезонность ОРИ, включая грипп, у наблюдаемых детей в 2017–2022 гг.
Figure 3. Seasonality of ARI, including influenza, in observed children in 2017–2022

в дошкольном возрасте. Под влиянием пандемии, как в мире, так и России, респираторными инфекциями значительно чаще стали болеть дети первого года жизни и в возрасте 1–2 лет [3, 9]. Проведенный нами анализ показал, что с началом пандемии COVID-19 в Санкт-Петербурге, наоборот, произошел сдвиг заболеваемости ОРИ в сторону более старших возрастных групп (рис. 4). Так, уже в 2020 г. по сравнению с 2017–2019 гг. на фоне значимого снижения удельного веса пациентов первого года жизни до 5,6% ($\chi^2 = 365,1, p < 0,0001$) и дошкольников 3–6 лет до 39,2% ($\chi^2 = 450,9, p < 0,0001$), возросла доля школьников 7–14 лет (2840/30,1%) ($\chi^2 = 641,7, p < 0,0001$) и подростков 15–17 лет (1374/11,6%) ($\chi^2 = 824,4, p < 0,0001$). В последующие два года большинство заболевших острыми респираторными инфекциями также относились к возрастной группе детей 7–14 лет.

Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией в первые два года пандемии оставалась стабильной и

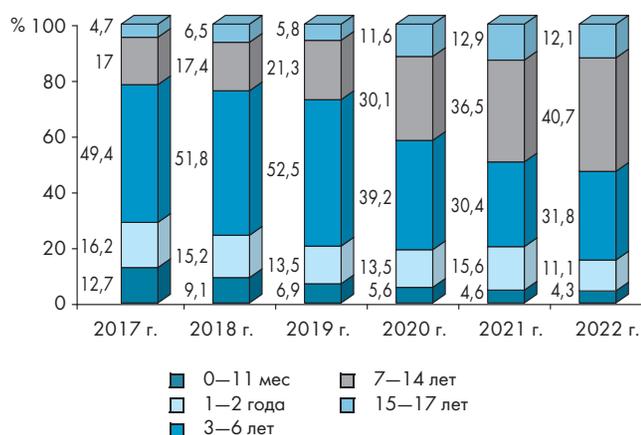


Рисунок 4. Возрастная структура ОРИ, включая грипп, у наблюдаемых детей в 2017–2022 гг.
Figure 4. Age structure of ARI, including influenza, in observed children in 2017–2022

не превышала 7,7% (рис. 2). Резкое увеличение регистрации COVID-19 в 2022 г. до 2099/18,4% случаев ($\chi^2 = 614,2, p < 0,0001$) было обусловлено приходом в январе-феврале штамма «омикрон», отличающегося от предыдущих высокой контагиозностью и большей способностью поражать детское население. На этот период пришлось 73,4% всех подтвержденных случаев за год. Анализ возрастной структуры показал, что в эпидемический процесс чаще вовлекались школьники 7–14 лет (39,3%–50,0%), реже дети 3–6 лет (15,7%–24,9%) и 15–17 лет (20,6%–24,4%) ($\chi^2 = 88,7, p < 0,0001$). Клинически новая коронавирусная инфекция у наблюдаемых детей протекала в виде острой респираторной вирусной инфекции с преимущественным поражением верхних отделов дыхательных путей легкой степени тяжести [14]. За три года зарегистрировано всего 4 случая пневмонии, обусловленной SARS-Cov-2, из 3859 заболевших COVID-19 лечение в стационаре получили только 84/2,2% пациентов. Тем не менее, при катамнестическом наблюдении у 8,5% реконвалесцентов, в том числе перенесших бессимптомную форму инфекции, в пост-остром периоде отмечались различные нарушения здоровья со стороны нервной и эндокринной систем, психической деятельности, вегетативной регуляции [15]. Для восстановления нормального качества жизни всем детям проводились индивидуальные курсы реабилитационных мероприятий, включающие медикаментозную терапию, светотерапию, галотерапию, массаж, занятия с психологом, логопедом и др. Таким образом, основная нагрузка по лабораторному обследованию, лечению, реабилитации и диспансеризации детей с COVID-19 пришлось на персонал поликлиники.

С появлением COVID-19 дети значимо реже стали болеть другими инфекциями (1051/8,7% – 2019 г., 612/5,1% – 2020 г., 637/5,5% – 2021 г., 802/7,0% – 2022 г.) ($\chi^2 = 136,2, p < 0,0001$) (рис. 2). Так на фоне ограничения путей передачи (ношение масок, самоизоляция, дистанцирование) произошло значимое ослабление роли капельных инфекций (ветряной оспы, скарлатины, коклюша, внебольничных пневмоний неуточненной этиологии). По сравнению с 2019 г., общее количество зарегистрированных случаев инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, в 2020 г. снизилось в 1,7 раза (669 чел. и 377 чел. соответственно) (табл. 1). С ослаблением профилактических мероприятий начался медленный рост заболеваемости (388/3,3% – 2021 г. и 463/4,0% – 2022 г.) ($\chi^2 = 16,0, p = 0,0003$). Тем не менее эпидемиологическая обстановка оставалась благополучной.

На протяжении многих лет среди капельных инфекций как в России, так и Санкт-Петербурге лидировала ветряная оспа. При этом наибольший удельный вес (более 60%) среди заболевших традиционно приходился на детей в возрасте 3–6 лет, формирующих групповые очаги в дошкольных образовательных учреждениях [16]. Согласно данным проведенного анализа, ситуация по ветряной оспе начала улучшаться уже накануне

Таблица 1. Структура каплевых инфекций, острых кишечных инфекций и вирусных гепатитов у наблюдаемых детей в 2017–2022 гг.
Table 1. Structure of drip infections, acute intestinal infections and viral hepatitis in observed children in 2017–2022

| Инфекционные заболевания / Infectious diseases | Годы / Years | | | | | |
|---|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
| | n/% | n/% | n/% | n/% | n/% | n/% |
| Капельные инфекции / Droplet infections | | | | | | |
| Коклюш / Pertussis | 6/0,7% | 7/0,8% | 14/2,1% | 2/0,5% | — | — |
| Скарлатина / Scarlet fever | 37/4,2% | 37/4,0% | 57/8,5% | 39/10,4% | 8/2,1% | 17/3,7% |
| Ветряная оспа / Chicken pox | 593/66,6% | 615/65,9% | 384/57,4% | 215/57,0% | 286/73,7% | 321/69,3% |
| Корь / Measles | — | — | 4/0,6% | — | — | — |
| Эпидемический паротит / Parotitis | — | — | 1/0,2% | — | — | — |
| Инфекционный мононуклеоз / Infectious mononucleosis | 31/3,5% | 20/2,1% | 22/3,3% | 19/5,0% | 12/3,1% | 15/3,2% |
| Ангина / Angina | 169/18,9% | 159/17,0% | 109/16,3% | 66/17,5% | 58/14,9% | 93/20,1% |
| Пневмония неуточненная / Pneumonia unspecified | 54/6,1% | 95/10,2% | 78/11,6% | 36/9,6% | 24/6,2% | 17/3,7% |
| Всего / Total: | 890/100,0% | 933/100,0% | 669/100,0% | 377/100,0% | 388/100,0% | 463/100,0% |
| Острые кишечные инфекции / Acute gastrointestinal infections | | | | | | |
| ОКИ неуточненные / Acute gastrointestinal infections unspecified | 180/53,6% | 137/57,1% | 218/58,0% | 108/47,2% | 119/48,0% | 170/50,3% |
| ОКИ бактериальные / Acute gastrointestinal infections bacterial: | 21/6,2% | 20/8,3% | 30/8,0% | 33/14,4% | 21/8,5% | 40/11,8% |
| Сальмонеллез / Salmonellosis | 7/2,1% | 4/1,7% | 11/2,9% | 11/4,8% | 10/4,0% | 8/2,4% |
| Шигеллез / Shigellosis | 1/0,3% | 1/0,4% | 2/0,5% | 0,00% | 1/0,5% | 4/1,2% |
| Другие бактериальные кишечные инфекции / Other bacterial gastrointestinal infection | 13/3,8% | 15/6,2% | 17/4,6% | 22/9,6% | 10/4,0% | 28/8,2% |
| ОКИ вирусные / Acute gastrointestinal infections viral: | 135/40,2% | 83/34,6% | 128/34,0% | 88/38,4% | 108/43,5% | 128/37,9% |
| Ротавирусные / Rotavirus | 102/30,4% | 55/22,9% | 63/16,7% | 43/18,8% | 51/20,5% | 62/18,3% |
| Норовирусные / Norovirus | 29/8,6% | 27/11,3% | 61/16,2% | 45/19,6% | 50/20,2% | 51/15,1% |
| Другие вирусные кишечные инфекции / Other viral gastrointestinal infections | 4/1,2% | 1/0,4% | 4/1,1% | — | 7/2,8% | 15/4,5% |
| Всего / Total: | 336/100,0% | 240/100,0% | 376/100,0% | 229/100,0% | 248/100,0% | 338/100,0% |
| Вирусные гепатиты / Viral hepatitis | | | | | | |
| Острый гепатит А / Acute hepatitis A | — | — | — | 1/0,3% | — | — |
| Острый гепатит С / Acute hepatitis C | — | — | — | — | — | — |
| Хронический гепатит В / Chronic hepatitis B | 6/66,7% | 4/0,66,7% | 2/50,0% | 3/0,7% | — | — |
| Хронический гепатит С / Chronic hepatitis C | 3/33,3% | 2/33,3% | 2/50,0% | — | 2/100,0% | 1/100,0% |
| Всего / Total: | 9/100,0% | 6/100,0% | 4/100,0% | 4/100,0% | 2/100,0% | 1/100,0% |
| Псевдотуберкулез / Pseudotuberculosis | | | | | | |
| Всего / Total: | — | — | 2//100,0% | 2/100,0% | — | — |

появления новой коронавирусной инфекции (615/65,9% — 2018 г., 384/57,4% — 2019 г.) ($\chi^2 = 12,4$, $p = 0,0004$) (табл. 1) и не изменилась в 2020 г. (215/

57,0%) ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,908$). Однако на фоне ослабления мер по профилактике распространения COVID-19 в 2021–2022 гг. ее доля в структуре каплевых инфек-

ций вернулась к допандемическому уровню. Вместе с тем, начиная с 2020 г. начался рост заболеваемости среди детей 5—9 лет и уже в 2022 г. они значительно преобладали по сравнению с заболевшими в возрасте до 4 лет (173/53,3% [ДИ: 47,6%—58,8%] и 116/36,1% [ДИ: 30,9%—41,7%] соответственно). В первые два года пандемии COVID-19 сезонных сдвигов не наблюдалось — наибольшее количество случаев ветряной оспы, по-прежнему, регистрировалось в январе—марте. В 2022 г. в эпидемиологию ветряной оспы вмешался штамм «омикрон» SARS-CoV-2 — отмечалось снижение традиционного зимне-весеннего пика заболеваемости в 2 раза и продолжение сезонного подъема заболеваемости до июня месяца.

Во время локдауна высказывались опасения, что ограничение на посещение детских поликлиник и нарушение графика плановой иммунизации впоследствии создадут условия к росту инфекций, управляемых средствами специфической профилактики. Однако, благодаря организации и проведению нагоняющей вакцинации, эпидемиологическая ситуация оставалась стабильной. В связи с этим особое внимание привлекает коклюш, который, несмотря на высокий (96%) уровень охвата прививками детей первых двух лет жизни [17], во все годы занимал первое место среди управляемых инфекций (табл. 1). Группой риска оставались непривитые дети до 17 лет (42,9%) и привитые 7—17 лет, утратившие поствакцинальный иммунитет (57,1%). Ограничительные мероприятия в отношении COVID-19, проводимые в 2020 г., привели к снижению числа заболевших коклюшем в 7 раз ($\chi^2 = 3,9$, $p = 0,048$). Коклюшная инфекция была диагностирована всего у двух детей (4 года и 16 лет), вакцинированных препаратами без коклюшного компонента. Неожиданностью явилось отсутствие случаев заболевания в 2021—2022 гг., что может быть связано с периодичностью коклюшной инфекции (спад-подъем каждые 3—4 года) [18].

Накануне пандемии COVID-19 сложилась напряженная обстановка по острым кишечным инфекциям (ОКИ), когда заболеваемость у наблюдаемых детей выросла в 1,6 раза (240 чел.— 2018 г., 376 чел.— 2019 г.). В 2020 г., ограничения путей передачи возбудителей кишечных инфекций (самоизоляция, особые требования к работе предприятий общественного питания) способствовали снижению суммарной регистрации случаев ОКИ по сравнению с 2019 г. на 39,9% (229 чел.— 2020 г.), что совпадает с данными по другим регионам [19]. Однако уже с 2021 г. наметилась тенденция к росту (248 чел.) и в 2022 г. число заболевших приблизилось к допандемическому уровню (338 чел.). Как и ранее, в структуре острых кишечных инфекций половина случаев приходилась на ОКИ неустановленной этиологии (108/47,2% — 2020 г. 119/48,% — 2021 г., 170/50,3% — 2022 г.) (табл. 1). Среди верифицированных случаев преобладали вирусные поражения, доли которых в 2017—2022 гг. составляли 34,0%—43,5%, в тоже время удельный вес бактериальных инфекций (сальмонеллез, шигеллез энтеропатогенный эшерихиоз, кампи-

лобактериоз) не превышал 6,2%—14,4% ($\chi^2 = 11,0$, $p = 0,051$). В этиологической структуре ОКИ в 2019 г. процент норовирусной инфекций впервые достиг уровня ротавирусной (61/16,2% и 63/16,7% соответственно), что может быть связано, в том числе, с расширением объема диагностических исследований больных с клиникой острого гастроэнтерита. Это соотношение сохранялось в течение трех лет пандемии ($\chi^2 = 0,8$, $p = 0,844$). В редких случаях среди возбудителей отмечались аденовирусы, астровирусы или энтеровирусы. Симптомы поражения ЖКТ могут быть одним из проявлений COVID-19 [20], поэтому у пациентов с острой диареей была исключена новая коронавирусная инфекция. Во все годы пандемии, как и до ее начала, ОКИ регистрировали преимущественно у детей до 5 лет ($\chi^2 = 16,0$, $p = 0,014$). Выявленное изменение сезонности кишечных инфекций зафиксировано только в 2022 г., когда в мае был отмечен неожиданный подъем (67/19,8% случаев за год).

Заключение

Проведенный анализ инфекционной заболеваемости в 2017—2022 гг. показал, что накануне пандемии COVID-19 сложилась напряженная ситуация среди детского населения Санкт-Петербурга, что уже тогда требовало пристального внимания со стороны органов здравоохранения. Проводимый комплекс мероприятий по минимизации риска распространения новой коронавирусной инфекции продемонстрировал свою эффективность. В Санкт-Петербурге, как и во всем мире, наряду с низкой вовлеченностью в эпидемический процесс по новой коронавирусной инфекции, значительно снизилась заболеваемость детей сезонными острыми респираторными и кишечными инфекциями [21, 22]. Аналогичную динамику демонстрировали и классические «детские» инфекции, передающиеся воздушно-капельным путем (ветряная оспа, скарлатина, коклюш, пневмония). Пандемия COVID-19 не оказала существенного влияния на структуру и сезонность инфекционных заболеваний, изменения в возрастном составе отмечались только при ОРИ — большинство заболевших относилось к группе детей 7—14 лет. Поэтапный выход из локдауна не привел к прогнозируемому взрывному росту сезонных инфекций — по мере смягчения ограничений заболеваемость ОРИ и ОКИ у детей г. Санкт-Петербурга в течение двух последних лет плавно вернулась к допандемическому уровню.

Литература/References:

1. Кравченко И.Э., Улумбекова Г.Э., Галиева А.М. и др. Инфекционная заболеваемость населения РФ и ресурсное обеспечение инфекционной службы: взаимосвязи, вызовы и предложения. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2022; 8(1):23—32. doi: <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-1-23-32> [Kravchenko I.E., Ulumbekova G.E., Galieva A.M. et al. Infektsionnaya zabollevaemost' naseleniya RF i resursnoe obespechenie infektsionnoy sluzhby: vzaimosvyazi, vyzovy i predlozheniya. ORGZDRAY: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VSHOUZ. 2022; 8(1):23—32. (In Russ.)]

2. Мазанкова Л.Н., Колтунов И.Е., Анджель А.Е. и др. Детская инфекционная заболеваемость в Москве: проблемы и их решение. *Детские инфекции*. 2016; 15(1):9–14. doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-9-14> [Mazankova L.N., Koltunov I.E., Angel A.E. et al. Children's Infectious Disease in Moscow: Problems and Solutions. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 15(1):9–14. (In Russ.)]
3. 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. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka, 2022:340. (In Russ.)]
4. Вишняков Н. И., Кочорова Л. В., Самойлова И. Г. Распространенность инфекционной заболеваемости среди детей и подростков Северо-Западного федерального округа. *Экология человека*. 2019; 5: 56–59. [Vishnyakov N. I., Kochorova L. V., Samoylova I. G. Epidemiology of Infectious Diseases among Children and Adolescents in the North-Western Federal District. *Ekologiya cheloveka=Human Ecology*. 2019; 5:56–59. (In Russ.)]
5. Aassve A, Cavalli N, Mencarini L, Sanders S. Early assessment of the relationship between the COVID-19 pandemic and births in high-income countries. *PNAS*. 2021; 118(36):e2105709118. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2105709118>
6. Смирнова Ю. Дети пандемии: Ученые обнаружили парадоксальное влияние COVID-19 на рождаемость. *Комсомольская правда*. 23 сентября 2021. URL: <https://www.kp.ru/daily/28334/4479040/> [Smirnova YU. Deti pandemii: Uchenye obnaruzhili paradoksal'noe vliyanie COVID-19 na rozhdaemost'. *Komsomol'skaya pravda*. 23 sentyabrya 2021. (In Russ.)]
7. Chen B, Wang M, Huang X, et al. Changes in Incidence of Notifiable Infectious Diseases in China Under the Prevention and Control Measures of COVID-19. *Front Public Health*. 2021; 9:728768. doi: 10.3389/fpubh.2021.728768
8. Ullrich A, Schranz M, Rexroth U et al. Robert Koch's Infectious Disease Surveillance Group. Impact of the COVID-19 pandemic and associated non-pharmaceutical interventions on other notifiable infectious diseases in Germany: an analysis of national surveillance data during week 1-2016–week 32 – 2020. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 6:100103. doi:10.1016/j.lanep.2021.100103
9. Amar Sh, Avni YS, O'Rourke N, Michael T. Prevalence of Common Infectious Diseases After COVID-19 Vaccination and Easing of Pandemic Restrictions in Israel. *JAMA*. 2022; 5(2):e2146175. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46175
10. Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Усков А.Н. и др. Современные тенденции инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(4): 119–133. doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133> [Lobzin Y.V., Rychkova S.V., Uskov A.N. et al. Current trends in paediatric infections in the Russian Federation. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(4):119–133. (In Russ.)]
11. Беляков Н.А., Боева Е.В., Симакина О.Е. и др. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022; 14(1):7–24. doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24> [Belyakov N.A., Boeva E.V., Simakina O.E. et al. COVID-19 pandemic and its impact on other infections in Northwest Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022; 14(1):7–24. (In Russ.)]
12. Kaur R, Schulz S, Fujii N, Pichichero M. COVID-19 pandemic impact on respiratory infectious diseases in primary care practice in children. *Front Pediatr*. 2021; 9:909. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.722483>
13. Mameli Ch, Picca M, Buzzetti R, et al. Incidence of acute respiratory infections in preschool children in an outpatient setting before and during Covid-19 pandemic in Lombardy Region, Italy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022; 48(1):18. doi:10.1186/s13052-022-01221-w
14. Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и эффективность противовирусной терапии COVID-19 у детей: опыт первого года пандемии. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6–2):18–28. doi:10.29413/ABS.2021-6.6-2.3 [Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N. et al. Clinical and epidemiological characteristics and effectiveness of antiviral therapy for COVID-19 in children: The experience of the first year of the pandemic. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021; 6(6–2):18–28. (In Russ.)]
15. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. и др. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения. *Журнал инфектологии*. 2022; 14(2):96–106. doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106> [Chernova T.M., Timchenko V.N., Barakina E.V. et al. Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up. *Journal Infectology*. 2022; 14(2):96–106. (In Russ.)]
16. Сергеева И.В., Липнягова С.В., Бекерт А.И. и др. Современные особенности течения ветряной оспы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22220> [Sergeeva I.V., Lipnyagova S.V., Bekert A.I. et al. Sovremennyye osobennosti techeniya vetryanoj ospy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5. (In Russ.)]
17. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Мыскина Н.А. и др. Причины нарушения графика вакцинации детей раннего возраста. *Педиатр*. 2019; 10(3):31–36. doi: <https://doi.org/10.17816/PED10331-36> [Chernova TM, Timchenko VN, Myskina NA, et al. Causes of violation of vaccination schedule in young children. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2019; 10(3):31–36. (In Russ.)]
18. Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Баннова С.Л. и др. Инфекционные болезни у детей. Санкт-Петербург: ООО «Издательство «СпецЛит». 2023:895. [Timchenko V.N., Chernova T.M., Bannova S.L. i dr. Infekcionnyye bolezni u detej. Sankt-Peterburg: OOO «Izdatel'stvo «Speclit». 2023:895. (In Russ.)]
19. Maldonado-Barrueco A, García-Rodríguez J, Yáñez-Ramírez J, et al. Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on the Prevalence and Incidence of Gastrointestinal Viruses in Children up to Five Years Old: a Retrospective Cohort Study. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29; 10(3):e0266921. doi: 10.1128/spectrum.02669-21
20. Bitar RR, Alattas B, Azaz A, Rawat D, Miqdady M. Gastrointestinal manifestations in children with COVID-19 infection: Retrospective tertiary center experience. *Front Pediatr*. 2022; 10:925520. doi:10.3389/fped.2022.925520
21. Tanislav Ch, Kostev K. Fewer non-COVID-19 respiratory tract infections and gastrointestinal infections during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2022; 94(1):298–302. doi: 10.1002/jmv.27321
22. Grochowska M, Ambrożej D, Wachnik A, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic Lockdown on Pediatric Infections-A Single-Center Retrospective Study. *Microorganisms*. 2022; 10(1):178. doi: 10.3390/microorganisms10010178

Статья поступила 10.02.2023

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

Раннее выявление риска клинического ухудшения у пациентов детского возраста при острых респираторных вирусных инфекциях

О. Н. СОЛОДОВНИКОВА¹, А. Ю. ДЯГИЛЕВА¹, А. А. ЕРОВИЧЕНКОВ², Ю. Н. ХЛЫПОВКА¹,
С. К. ПЫЛАЕВА², Е. А. АРТАМОНОВА², Е. Ю. ПЫЛАЕВА³, А. Ю. БЕРЕСТОВСКАЯ¹,
Д. В. ТРОШАНСКИЙ¹, А. Е. ЦЫГАНКОВ¹, Ф. А. АГЕЕВ¹, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{1,3}

¹Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

Департамента здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

²Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), г. Москва, Российская Федерация

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России, г. Москва, Российская Федерация

Цель работы: определение значимых показателей шкалы PEWS в клинике среднетяжелого течения ОРВИ. Материалы и методы. Исследование проводилось в детском инфекционном стационаре ММКЦ «Коммунарка» в период с 1 сентября по 30 ноября 2022 года. Был проведен анализ данных 512 историй болезни детей с клинической картиной неосложненной ОРВИ, находившихся на лечении в инфекционном стационаре. У всех пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме. Для раннего выявления риска развития клинического ухудшения у детей использовалась шкала PEWS, разработанная в Великобритании. Результаты. При поступлении в приемное отделение всем детям проводился подсчет баллов по шкале PEWS. У 63 пациентов (основная группа) общий показатель PEWS был 3 балла и выше, у 449 пациентов (группа сравнения) показатель PEWS не превышал 2 баллов. Нами установлено, что у детей с ОРВИ и среднетяжелым течением заболевания повышение общего балла шкалы PEWS в основной группе и группе сравнения отмечалось за счет изменения показателей сердечно-сосудистой системы у 50 (79,4 ± 10,9%) и 108 (24,1 ± 4,1%) пациентов соответственно; дыхательной системы у 37 (58,7 ± 12,8%) и у 40 (8,9 ± 2,6%) пациентов соответственно, $P < 0,05$.

Заключение. В проведенном исследовании впервые в РФ применен опыт использования шкалы PEWS в педиатрической практике у пациентов с ОРВИ с целью раннего выявления риска развития клинического ухудшения.

Ключевые слова: шкала PEWS, риски, ОРВИ, дети

Early warning system of clinical deterioration in pediatric patients with common cold

O. N. Solodovnikova¹, A. U. Dyagileva¹, A. A. Erovichenkov², Y. N. Khlypovka¹,
S. K. Pylaeva², E. A. Artamonova², E. Yu. Pylaeva³, A. U. Berestovskaia¹,
D. V. Troshyanskiy¹, A. E. Tsygankov¹, F. A. Ageev¹, D. N. Protsenko^{1,3}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

²M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute), Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Purpose: The aim of this study was to determine significant indicators of the pediatric early warning system (PEWS) in patients with common cold of moderate severity. Design and methods. The study was conducted in the children infectious disease hospital at the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» from September 1, 2022, to November 30, 2022. The analysis of 512 clinical records of children with a clinical picture of uncomplicated common cold who received treatment at the infectious disease hospital was carried out. All patients had a moderately severe form of the disease. For early detection of the risk of clinical deterioration in children, the PEWS scale, developed in the UK, was used. Results. Upon admission to the hospital, the PEWS score was counted in all children. In 63 patients (main group) the overall PEWS score was 3 points or higher, in 449 patients (comparison group) the PEWS score did not exceed 2 points. We found that in children with common cold and a moderate course of the disease, an increase in the total PEWS score in the main and comparison groups was registered due to changes in the cardiovascular system in 50 (79.4 ± 10.9%) and 108 (24.1 ± 4.1%) patients, respectively; and respiratory system in 37 (58.7 ± 12.8%) and 40 (8.9 ± 2.6%) patients, respectively, $P < 0.05$.

Conclusion. In this study for the first time in the Russian Federation the PEWS scale was used in children with common cold to early identify the risk of clinical deterioration.

Keywords: PEWS, risks, common cold, children

Для цитирования: Солодовникова О.Н., А.Ю. Дягилева, А.А. Еровиченков, Ю.Н. Хлыповка, С.К. Пылаева, Е.А. Артамонова, Е.Ю. Пылаева, А.Ю. Берестовская, Д.В. Трошанский, А.Е. Цыганков, Ф.А. Агеев, Д.Н. Проценко. Раннее выявление рисков клинического ухудшения у пациентов детского возраста при острых респираторных вирусных инфекциях. Детские инфекции. 2023; 22(2):12-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-12-17

For citation: Solodovnikova O.N., A.U. Dyagileva, A.A. Erovichenkov, Y.N. Khlypovka, S.K. Pylaeva, E.A. Artamonova, E.Yu. Pylaeva, A.U. Berestovskaia, D.V. Troshyanskiy, A.E. Tsygankov, F.A. Ageev, D.N. Protsenko. Early warning system of clinical deterioration in pediatric patients with acute respiratory viral infections. *Detskie Infektsii= Children's Infections*. 2023; 22(2):12-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-12-17

Информация об авторах:

Солодовникова Ольга Николаевна (Solodovnikova O.N.), к.м.н., заместитель главного врача по инфекции ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; docsolodovnikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2792-4903>

Дягилева Анастасия Юрьевна (Dyagileva A.U.), заведующая приемным отделением детского инфекционного стационара ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; dr.dyagileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7646-8078>

Еровиченков Александр Анатольевич (Erovichenkov A.A.), д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»; erovichenkov_aa@chumakovs.su; <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>

Хлыповка Юлия Николаевна (Khlypovka Y.N.), к.м.н., заведующая боксированным отделением детского инфекционного стационара ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; yu.khlypovka@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4821-676X>
Пылаева София Константиновна (Pylaeva S.K.), младший научный сотрудник клинического отдела ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»; pylaevava@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>
Артамонова Евгения Алексеевна (Artamonova E.A.), младший научный сотрудник клинического отдела ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»; e.artamoon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1496-0478>
Пылаева Екатерина Юрьевна (Pylaeva E.Yu.), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; travelmedicine@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4142-0998>
Берестовская Анастасия Юрьевна (Berestovskaya A.U.), заведующая клинико-диагностической лаборатории ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; berestovskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4267-1745>
Трошанский Дмитрий Витальевич (Troshyanskiy D.V.), д.м.н., руководитель информационно-аналитического отдела ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; gkb40@zdrav.mos.ru
Цыганков Александр Евгеньевич (Tsygankov A.E.), заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии детского инфекционного стационара ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; tsygankovae1989@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3600-2801>
Агеев Фархад Алексеевич (Ageev F.A.), руководитель лабораторной службы, ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; ageev.fa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6768-5193>
Проценко Денис Николаевич (Protsenko D.N.), д.м.н., главный врач ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

ОРВИ (острая респираторная вирусная инфекция) — самое частое инфекционное заболевание у детей. Дети в возрасте до 5 лет переносят, в среднем, 6—8 эпизодов ОРВИ в год. Как правило, болезнь протекает в легкой форме и разрешается самостоятельно или на фоне проводимого амбулаторного лечения [1]. Однако, для некоторых пациентов может потребоваться госпитализация и интенсификация терапии [2]. Подъем заболеваемости ОРВИ регистрируется ежегодно в период с сентября по апрель [1].

Известно, что ухудшение состояния ребенка может развиваться на любом из этапов его пребывания в стационаре и оказания ему специализированной медицинской помощи. Зачастую изменение физикальных параметров, таких как длительность и величина лихорадки, нарушение поведения, показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем, происходит раньше, чем развитие критического события, что позволяет использовать данные показатели для разработки шкал для раннего предупреждения ухудшения состояния [3].

Педиатрическая система раннего предупреждения (PEWS, «Pediatric Early Warning Systems») была разработана для удовлетворения потребности в раннем и точном выявлении детей с риском клинического ухудшения [4]. Вариации шкалы PEWS успешно внедрены в Великобритании, Нидерландах, Австрии, Португалии, США, Канаде и используют сочетание оценки физикальных показателей пациента и алгоритма действий при выявлении разных критериев ухудшения самочувствия [4—7].

В недавно выполненном нами исследовании, было показано, что использование шкалы PEWS в многопрофильном детском инфекционном стационаре (ММКЦ «Коммунарка») позволило своевременно выявлять клинические признаки ухудшения состояния пациентов, независимо от этиологии инфекционного заболевания, и своевременно оказывать квалифицированную помощь [8].

Цель настоящего исследования: определение значимых показателей шкалы PEWS в клинике среднетяжелого течения ОРВИ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период с 1 сентября по 30 ноября 2022 года (эпидемиологический период роста сезонных ОРВИ) в детском инфекционном стационаре ММКЦ «Коммунарка». Был проведен анализ данных 512 историй болезни детей с клинической картиной неосложненной ОРВИ, находившихся на лечении в инфекционном стационаре в этот период времени. У всех пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме. Клиническая картина ОРВИ у наблюдаемых нами пациентов соответствовала спектру этиологических агентов ОРВИ [1].

Для раннего выявления риска развития клинического ухудшения у детей использовалась шкала PEWS, разработанная в Великобритании [9]. В качестве материалов исследования послужили данные электронной шкалы PEWS, адаптированной нами для проводимых исследований на базе ММКЦ «Коммунарка» [8], а также лабораторные, клинические и анамнестические данные, полученные из электронной медицинской информационной системы — «ЕМИАС».

Шкала PEWS используется в ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ» (в настоящее время ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ») с 2021 года согласно приказу главного врача №487-21п «О внедрении шкалы PEWS в работе детского инфекционного корпуса от 30.09.2021 г.»

В соответствии с возрастными нормами физиологических показателей сердечно-сосудистой системы и частоты дыхания, принятыми в педиатрической практике в Российской Федерации у детей [10], нами использовались пять образцов шкал PEWS для детей в возрасте: 1 — 12 месяцев, 1 — 3 года, 4 — 6 лет, 7 — 12 лет и 13 — 19 лет. Электронные бланки шкал PEWS, независимо от возраста ребёнка, включали следующие разделы: частота дыхания (количество дыхательных движений в минуту); «работа» дыхания (активное движение грудной клетки, вовлечение вспомогательной мускулатуры); O_2 — терапия (объем, ско-

рость); SatO₂ (измерение насыщенности крови кислородом с помощью пульсоксиметра на пальце руки); частота пульса, артериальное давление (систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД)); симптом пятна (исчезновение бледного пятна, образующегося при надавливании на кожу или на ногтевое ложе); температура тела; оценка сознания (поведение ребенка). Бальные показатели этих разделов (от 0 до 3 в зависимости от проведенных измерений и возрастных физиологических показателей пациента) в сумме давали общий балл PEWS, который вносился в историю болезни пациента [8].

В зависимости от общего балла PEWS медицинские сестры, врачи профильных отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) выполняли следующие действия:

0–2 балла — обычный уход и переоценка пациента по шкале каждые 4 часа;

3–4 балла — медицинская сестра ставит в известность лечащего или дежурного врача, в течение часа осуществляется осмотр врачом (профильного отделения), переоценка пациента по шкале осуществляется каждые 2 часа;

5 баллов — медицинская сестра срочно информирует лечащего или дежурного врача, осуществляется срочный осмотр врачом (профильного отделения), решение вопроса дальнейшей тактики лечения и обследования, переоценка состояния пациента по шкале осуществляется каждый час;

6 баллов и выше или какой-то один показатель равен 3 баллам — непрерывный мониторинг жизненно-важных показателей, переоценка по шкале осуществляется каждые полчаса, медсестра немедленно информирует лечащего или дежурного врача, осуществляется экстренный осмотр врачом анестезиологом-реаниматологом в течение 10 минут с момента его оповещения, рассматривается перевод пациента в ОРИТ [8].

С целью этиологического подтверждения диагноза использовался набор «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (Россия) для выявления генетических маркеров возбудителей ОРВИ: РНК респираторно-синцитиального вируса (Respiratory Syncytial Virus (RSV)), метапневмовируса (Metapneumovirus), вирусов парагриппа (Parainfluenza virus), гриппа (Influenza), коронавирусов (Coronavirus), риновирусов (Rhinovirus), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (Adenovirus В,С,Е) и бокавируса (Bocavirus), в мазке из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на базе специализированной лаборатории ММКЦ «Коммунарка».

Статистическая обработка данных, внесенных в сводные таблицы, осуществлялась при помощи статистического пакета IBM «SPSS 26.0». Статистическая

обработка включала проверку переменных на нормальность распределения (критерии Колмогорова Смирнова и Шапиро-Уилка), применение методов описательной и сравнительной статистики с расчетом медианы (Me), доли пациентов с определенным признаком (%) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и их обсуждение

При поступлении в приемное отделение детского инфекционного стационара ММКЦ «Коммунарка» всем детям проводился подсчет баллов по шкале PEWS.

В соответствии с целью исследования 512 пациентов с ОРВИ среднетяжелого течения были разделены на 2 группы: основная — 63 пациента (3 и более баллов по шкале PEWS) и группа сравнения — 449 пациентов (0–2 балла по шкале PEWS).

В таблице 1 приведен состав и основные характеристики изучаемых групп. В целом, средний возраст пациентов (Me), находившихся на лечении, составил 39 [19;71] месяцев.

Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Несмотря на то, что пациенты из основной группы поступали в стационар в среднем на 3 день болезни, а в группе сравнения — на 5 день, средний койко/день в обеих группах был одинаковым.

Диагноз ОРВИ был подтвержден методом ПЦР у 289 из 512 обследованных детей, что составило 56% (36 детей в основной группе и 253 в группе сравнения). У 211 детей (41%) РНК или ДНК вирусов не были выявлены. У 12 (2,3%) пациентов (1 человек из основной группы и 11 из группы сравнения) результаты исследования мазка из носоглотки методом ПЦР на респираторные вирусы не были предоставлены в электронной истории болезни. В отсутствие лабораторного подтверждения возбудителя ОРВИ, у этих пациентов диагноз был поставлен на основании характерной клинической картины ОРВИ согласно клиническим рекомендациям [1]. Этиологическая структура респираторных заболеваний представлена в таблице 2.

В основной группе чаще выявлялись вирусы: *Influenza virus*, *Rhinovirus* и *Metapneumovirus*. В группе сравнения — *Influenza virus*, *Rhinovirus* и *Respiratory Syncytial virus*. У 16 пациентов выявлялась микст-инфекция. Достоверных различий в этиологической структуре ОРВИ при сравнении групп не выявлено.

Из 512 пациентов с ОРВИ среднетяжелого течения у 63 детей (основная группа) бальные показатели составили 3 и более баллов по шкале PEWS и у 449 пациентов (группа сравнения) — 0–2 балла по шкале PEWS. В результате проведенного исследования были выявлены параметры шкалы PEWS, наиболее влияющие на повышение общего балла у пациентов с ОРВИ в основной группе и группе сравнения, при этом на-

Таблица 1. Состав и основные характеристики изучаемых групп
Table 1. The composition and main characteristics of the studied groups

| | Основная группа, n – 63 | Группа сравнения, n – 449 | p |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------|
| Пациенты мужского пола, n (%) | 37 (58,73%) | 219 (48,78%) | p > 0,05 |
| Возраст (мес), Me (ДИ) | 48 [26;71] | 38 [18;70,5] | p > 0,05 |
| К/д в стационаре (дней), Me, ДИ | 3 [2;4] | 3 [2;4] | p > 0,05 |

Таблица 2. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций в изучаемых группах
Table 2. The etiological structure of acute respiratory viral infections in the studied groups

| Переменная | Основная группа (n = 36) / n, % (ДИ) | Группа сравнения (n = 253) / n, % (ДИ) |
|---------------------|--------------------------------------|--|
| Rhinovirus | 8 / 22,2 (8,3–35,3) | 43 / 17 (12,5–21,5) |
| Parainfluenza virus | 3 / 8,3 (0–18,2) | 25 / 10 (6,8–13,5) |
| Influenza virus | 9 / 25 (11,4–38,9) | 54 / 21,3 (16,2–26,2) |
| Metapneumovirus | 6 / 16,6 (35,3–29) | 35 / 13,8 (9,6–18,2) |
| Bocavirus | 1 / 2,7 (2,6–8,7) | 5 / 2 (0,4–3,9) |
| Adenovirus | 3 / 8,3 (0–18,2) | 28 / 11 (7,2–15,0) |
| Enterovirus | 0 / 0 | 1 / 0,6 (0–0,7) |
| Coronavirus | 2 / 5,5 (0–1,9) | 7 / 2,7 (0,8–5,0) |
| RSV | 2 / 5,5 (0–13,5) | 41 / 16,2 (11,8–20,6) |
| Микст-инфекция | 2 / 5,5 (0–14,3) | 14 / 5,5 (3,1–8,6) |

ибольшие риски отмечались у детей с изначально более высоким баллом: повышение частоты пульса (в 79,4% и 22,3% случаев, соответственно), повышение температуры (в 63,5% и 12,2%), усиление работы дыхания (в 58,7% и 5,1%), дотация кислорода (в 27% и 0,4%), снижение сатурации (в 25,4% и 0,7%), увеличение частоты дыхания (в 19% и 3,3%) (табл. 3).

Нами установлено, что у детей с ОРВИ и среднетяжелым течением заболевания повышение общего балла шкалы PEWS в основной группе и группе сравнения отмечалось за счет изменения показателей сердечно-сосудистой системы у 50 (79,4 ± 10,9%) и 108 (24,1 ± 4,1%) пациентов, соответственно; дыхательной системы у 37 (58,7 ± 12,8%) и у 40 (8,9 ± 2,6%) пациентов, соответственно, P < 0,05.

Таким образом, более высокий риск развития ухудшения у пациентов со среднетяжелым течением ОРВИ, по данным шкалы PEWS, регистрировался при оценке сердечно-сосудистой системы, а не дыхательной.

Необходимо подчеркнуть, что в обеих группах (основная и группа сравнения) было диагностировано среднетяжелое течение ОРВИ, в период лечения в

стационаре в обеих группах общий показатель шкалы не повышался, и все пациенты были выписаны домой в удовлетворительном состоянии с PEWS=0.

В отличие от пациентов группы сравнения с PEWS 0–2 балла, у которых наблюдение медицинской сестрой осуществлялось каждые 4 часа, у пациентов основной группы, имеющих высокий риск развития ухудшения состояния, уже с момента поступления в линейное отделение контроль медицинской сестрой с фиксацией показателя PEWS в истории болезни проводился чаще: каждые 2 часа при PEWS 3–4 балла, каждый час при PEWS 5 баллов. Увеличенная частота динамического наблюдения у пациентов основной группы позволила своевременно проводить коррекцию терапии и предотвратить развитие осложнений.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание, что в обеих изучаемых группах (основная и группа сравнения) показатели шкалы PEWS, отражающие нарушения микроциркуляции (симптом бледного пятна) и сознания (поведения), у больных детей со среднетяжелым течением ОРВИ не повышались. Таким образом, можно предположить,

Таблица 3. Изменения отдельных показателей разделов шкалы PEWS
Table 3. Changes in individual indicators of PEWS sections

| Раздел шкалы PEWS | Повышенные показатели шкалы PEWS, n, % (ДИ) | | p |
|--|---|------------------------------|----------|
| | Основная группа / (n – 63) | Группа сравнения / (n – 449) | |
| Изменения дыхательной системы (в целом) | 37 / 58,7 (45,9–71,5) | 40 / 8,9 (6,3–11,5) | p < 0,05 |
| 1. Увеличение частоты дыхания | 12 / 19,0 (9,8–29,6) | 15 / 3,3 (1,8–5,1) | p < 0,05 |
| 2. Усиление работы дыхания (заметно вовлечение вспомогательной мускулатуры грудной клетки) | 37 / 58,7 (45,7–71,4) | 23 / 5,1 (3,3–7,3) | P < 0,05 |
| 3. Дотация кислорода более 2-х литров в минуту | 17 / 27 (16,1–39,1) | 2 / 0,4 (0–1,1) | – |
| 4. Снижение сатурации ниже 94% | 16 / 25,4 (14,3–37,3) | 3 / 0,7 (0–1,6) | – |
| Изменение сердечно-сосудистой системы (в целом) | 50 / 79,4 (68,5–90,3) | 108 / 24,1 (20–28,2) | P < 0,05 |
| 1. Повышение частоты пульса | 50 / 79,4 (68,5–89,3) | 100 / 22,3 (18,3–26,1) | P < 0,05 |
| 2. Изменения возрастной нормы САД | 1 / 1,6 (0–5,5) | 2 / 0,4 (0–1,1) | – |
| 3. Изменения возрастной нормы ДАД | 9 / 14,3 (6,3–23,2) | 13 / 2,9 (1,5–4,5) | P < 0,05 |
| 4. Симптом бледного пятна | 0 | 0 | – |
| Повышение температуры | 40 / 63,5 (52,2–75,0) | 55 / 12,2 (9,0–15,4) | P < 0,05 |
| Изменение поведения (сознание) | 0 | 0 | – |

что появление изменений со стороны описанных систем, служащих важным критерием в оценке состояния детей, может служить маркером значительного риска развития ухудшения течения заболевания, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, в проведенном нами исследовании впервые в РФ применен опыт использования шкалы PEWS в педиатрической практике у пациентов с ОРВИ с целью раннего выявления риска развития клинического ухудшения.

При проведении исследования обнаружено, что при среднетяжелом течении ОРВИ у детей с высоким риском ухудшения состояния выявлялись изменения в 79,4% случаев при оценке сердечно-сосудистой системы и в 58,7% при оценке дыхательной системы.

Несмотря на то, что у всех пациентов, находившихся у нас под наблюдением, ОРВИ протекала в среднетяжелой форме, пациенты с PEWS ≥ 3 балла требовали к себе повышенного внимания со стороны медицинского персонала и имели более высокие риски ухудшения без дополнительного медицинского вмешательства. На основании этого можно сделать вывод, что шкала PEWS может использоваться в педиатрических отделениях как дополнительный метод оценки риска развития ухудшения состояния в стационарных условиях при нетяжелом течении ОРВИ.

Повышение балла PEWS указывает на необходимость эскалации проводимой терапии и обследования. Внедрение шкалы PEWS в клиническую практику имеет большое значение в совершенствовании практических навыков среднего медицинского персонала в мониторинговании витальных показателей у детей и своевременном оказании квалифицированной медицинской помощи. PEWS дополняет уход за болеющим ребенком, а не заменяет клиническое суждение врача, а также является способом более оперативного взаимодействия между врачом и сестринским персоналом. Эта шкала позволяет систематизировать показатели доврачебного осмотра пациента и улучшить результаты лечения. PEWS — это многогранный подход к повышению безопасности пациентов и улучшению клинических результатов лечения в стационарных условиях.

Необходимо подчеркнуть, что основная цель использования шкалы PEWS в педиатрической практике не направлена на оценку тяжести течения заболевания у ребенка. PEWS позволяет выявить клинические признаки риска развития ухудшения у пациентов, поступивших на стационарное лечение (в большинстве случаев при среднетяжелом течении).

Во всем мире ведутся исследования по улучшению педиатрических систем раннего прогнозирования. Остается неясным, какие факторы влияют на эффек-

тивность шкалы PEWS, а значит выбор правильных показателей может быть потенциально важным.

Критическое ухудшение состояния, вовремя обнаруженное, позволяет быстрее начать оказание помощи, легче купировать это состояние и предотвратить развитие осложнений.

Литература/References:

1. Клинические рекомендации: Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), 2022. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). [Clinical guidelines: Acute respiratory viral infection (ARVI), 2022. Rubricator KR (minzdrav.gov.ru) (In Russ.)]
2. Moynihan KM, McGarvey T, Barlow A, Heney C, Gibbons K, Clark JE, Schlebusch S, Schlapbach LJ. Testing for Common Respiratory Viruses in Children Admitted to Pediatric Intensive Care: Epidemiology and Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Jun; 21(6):e333–e341. doi: 10.1097/PCC.0000000000002302.
3. Chapman SM, Wray J, Oulton K, Pagel C, Ray S, Peters MJ. 'The Score Matters': wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child.* 2017 Jun; 102(6):487–495. doi: 10.1136/archdischild-2016-311088.
4. Chong SL, Goh MSL, Ong GY, Acworth J, Sultana R, Yao SHW, Ng KC; International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) and ILCOR Pediatric Life Support Task Force. Do paediatric early warning systems reduce mortality and critical deterioration events among children? A systematic review and meta-analysis. *Resusc Plus.* 2022 Jun 29; 11:100262. doi: 10.1016/j.resplu.2022.100262.
5. Wyckoff MH, Greif R, Morley PT et al. Collaborators. 2022 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation.* 2022 Dec 20; 146(25):e483–e557. doi: 10.1161/CIR.0000000000001095.
6. Zachariasse JM, Nieboer D, Maconochie IK, Smit FJ, Alves CF, Greber-Platzer S, Tsolia MN, Steyerberg EW, Avillach P, van der Lei J, Moll HA. Development and validation of a Paediatric Early Warning Score for use in the emergency department: a multicentre study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Aug; 4(8):583–591. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30139-5.
7. McElroy T, Swartz EN, Hassani K, Waibel S, Tuff Y, Marshall C, Chan R, Wensley D, O'Donnell M. Implementation study of a 5-component pediatric early warning system (PEWS) in an emergency department in British Columbia, Canada, to inform provincial scale up. *BMC Emerg Med.* 2019 Nov 27; 19(1):74. doi: 10.1186/s12873-019-0287-5.
8. Солодовникова О.Н., А.Ю. Дягилева, А.А. Еровиченков, Д.В. Трошанский и др. Опыт стандартизации подходов к раннему выявлению рисков клинического ухудшения у пациентов детского возраста в инфекционном стационаре. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(1):8–15. [Solodovnikova O.N., A.U. Dyagileva, A.A. Erovichenkov, D.V. Troshyanskiy et al. Voprosi prakticheskoy pediatrii=Issues of Practical Pediatrics. 2023; 18(1):8–15. (In Russ.)]
9. PEWS Steering Group. The Irish Paediatric Early Warning System (PEWS). User manual. 2nd Edition, updated May 2017. Available at: <https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2017/07/6-PEWS-User-Manual-V2-May2017.pdf>
10. Пропедевтика детских болезней: учебник. Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой. М.: ГЭОТАРМедиа, 2012:464. [Propaedeutics of childhood diseases: textbook. Ed. by Geppe N.A., Podchernyaeva N.S. M.: GEOTARMedia, 2012:464. (In Russ.)]

Статья поступила 28.02.2023

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

Клиническое и прогностическое значение фибронектина плазмы крови и циркулирующих иммунных комплексов при вирусных менингитах у детей

О. Г. КИМИРИЛОВА, Г. А. ХАРЧЕНКО

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

Цель: установить клиническое и прогностическое значение фибронектина (ФН) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крови при вирусных менингитах у детей в зависимости от периода, степени тяжести, течения и исхода болезни. Материал и методы: У 167 детей с вирусными менингитами различной этиологии определяли концентрацию фибронектина плазмы крови и общее количество ЦИК методом иммуноферментного анализа. Этиология менингита подтверждалась положительными результатами ПЦР-реакции и ИФА. Биологическим материалом для исследования являлись: спинномозговая жидкость и/или кровь. Результаты: В остром периоде вирусного менингита средней тяжести концентрация фибронектина снижалась и находилась в интервале от $57,9 \pm 3,6$ до $89,4 \pm 2,5$ мкг/мл, в зависимости от этиологического фактора болезни, при показателе группы контроля — $101,0 \pm 2,14$ мкг/мл, а показатели ЦИК увеличивались до $6,3 \pm 0,4$ — $7,8 \pm 0,6$ ЕД/мл и превышали показатель группы контроля — $2,75 \pm 0,24$ ЕД/мл в 2,3–2,8 раза. В периоде реконвалесценции показатели фибронектина увеличивались и не имели статистически значимых различий с показателем группы контроля, за исключением герпесвирусных менингоэнцефалитов, при которых показатель фибронектина был ниже показателя группы контроля в 1,3 раза, а показатель ЦИК превышал его в 1,4 — 2,2 раза. Концентрация фибронектина в остром периоде тяжелых форм вирусного менингита снижалась в 1,2–2 раза, а показатели ЦИК увеличивались в 4–6 раз, по сравнению с показателем группы контроля. В периоде реконвалесценции показатели фибронектина увеличивались до $89,4 \pm 4,5$ мкг/мл, за исключением герпесвирусных менингоэнцефалитов, при которых концентрация фибронектина была $44,7 \pm 1,5$ мкг/мл, что ниже показателя группы контроля в 2,2 раза. При затяжном течении вирусного менингита концентрация фибронектина в периоде реконвалесценции составляла $45,8 \pm 4,3$ мкг/мл, а показатель ЦИК — $2,7 \pm 0,5$ ЕД/мл ($r = 0,879$ $P < 0,001$). У больных с летальным исходом показатель фибронектина снижался до $9,75 \pm 0,24$ мкг/мл, а ЦИК повышался до $30,7 \pm 2,16$ ЕД/мл ($r = 0,975$; $P < 0,001$).

Выводы. Установленные параметры фибронектина и ЦИК при вирусных менингитах у детей могут являться дополнительными прогностическими критериями возможного характера течения и исхода менингита.

Ключевые слова: дети, вирусный менингит, фибронектин, циркулирующие иммунные комплексы

Clinical and prognostic significance of plasma fibronectin and circulating immune complexes in viral meningitis in children

O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

The purpose of the study: to establish the clinical and prognostic value of fibronectin and circulating immune complexes of blood in children with viral meningitis, depending on the period, severity, course and outcome of the disease. Material and methods. The concentration of plasma fibronectin and the total amount of circulating immune complexes were determined by enzyme immunoassay in 167 children of patients with viral meningitis of various etiologies. The etiology of meningitis was confirmed by positive results of the PCR reaction and by enzyme immunoassay. The biological material for the study was: cerebrospinal fluid and/or blood. Results: In the acute period of moderate-severity viral meningitis, the concentration of fibronectin decreased and found.

Keywords: children, viral meningitis, fibronectin, circulating immune complexes

Для цитирования: Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клиническое и прогностическое значение фибронектина плазмы крови и циркулирующих иммунных комплексов при вирусных менингитах у детей. Детские инфекции. 2023; 22(2):18-22. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-18-22

For citation: Kimirilova O.G., Kharchenko G.A. Clinical and prognostic significance of plasma fibronectin and circulating immune complexes in viral meningitis in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):18-22. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-18-22

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>

В структуре менингитов различной этиологии вирусные менингиты (ВМ) занимают первое место [1]. Согласно данным литературы, по частоте преобладают энтеровирусные поражения ЦНС [2]. К редким формам можно отнести менингиты, вызванные вирусами респираторной группы и герпесвирусные менингоэнцефалиты [3]. Чаще болеют дети — до 80% [4].

Диагноз ВМ устанавливается на основании ряда синдромов: менингеального, интоксикационного,

воспалительных изменений цереброспинальной жидкости. Синдром воспалительных изменений цереброспинальной жидкости имеет решающее значение в диагностике [5, 6] и характеризуется: повышенным ликворным давлением, увеличением количества клеток (двух или трехзначный цитоз лимфоцитарного или нейтрофильно-лимфоцитарного характера). Наиболее частыми исходами ВМ являются: церебрастения, неврозоподобные состояния, гипертензионно-гидроцефальный синдром [7].

Цель исследования: установить клиническое и прогностическое значение фибронектина (ФН) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) крови при ВМ у детей, в зависимости от периода, степени тяжести, течения и исхода болезни.

Материалы и методы исследования

У 167 детей с ВМ различной этиологии (энтеровирусной, арбовирусной, паротитной, аденовирусной, герпесвирусной), подтвержденных положительными результатами ПЦР-реакции и/или ИФА цереброспинальной жидкости, определяли концентрацию ФН плазмы крови методом ИФА, по инструкции производителя, с использованием набора реагентов для определения фибронектина ЗАО «БиоХимМак» г. Москва.

Одновременно, у этих больных, проводилось исследование ЦИК в сыворотке крови методом твердофазного С 1q ИФА, с регистрацией оптической плотности на спектрофотометре СФ-2000 (ЛОМО, Россия), при длине волны 340 нм.

Исследование ФН и ЦИК было проведено у 96 больных ВМ средне-тяжелыми формами и у 71 больного тяжелыми. Группа контроля состояла из 50 детей в возрасте до 14 лет, не болевших инфекционными заболеваниями в течение последних трех недель. Дети, вошедшие в группу контроля, не имели статистически значимых различий по возрасту и полу с больными ВМ.

Распределение пациентов по степени тяжести проводили с учетом оценки наличия и выраженности симптомов интоксикации, общемозговой симптоматики, менингеального синдрома, судорог, нарушений сознания, изменений цереброспинальной жидкости.

Критериями острого течения ВМ являлись: отсутствие клинических симптомов менингита и полная санация цереброспинальной жидкости в течение до 28 дней, от начала болезни.

Затяжное течение менингита диагностировали при волнообразном течении менингита с повторным нарастанием симптомов интоксикации, при сохранении общемозговых и менингеальных симптомов в течение до 2 недель, длительной санации цереброспинальной жидкости (от 4 до 6 недель и более) и наличии психоневрологического дефицита в исходе болезни.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ: Statistica 7.0 (Stat.Soft, США) for Windows. MS Excel (Microsoft, США). Количественные данные имели нормальное распределение, а также имелось равенство генеральных дисперсий. Проверка исследуемых совокупностей на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Показатели представлены с указанием среднего арифметического значения, стандартной ошибки средней. Статистическая значимость раз-

личий определялась по t — критерию Стьюдента, который сравнивался с критическими значениями, точного метода Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В возрастной структуре больных, вошедших в исследование, преобладали дети в возрасте до 7 лет (65%).

Наши данные показали, что наиболее тяжело у детей (16%) протекал вирусный менингоэнцефалит, для которого были характерны острое начало, продолжительная лихорадка ($22,6 \pm 5,7$ суток), фебрильная температура тела (93%), очаговая симптоматика (нистагм, снижение рефлексов и др.) (70%). Менее чем у половины детей отмечались головная боль (44%), в основном умеренная (33%), рвота (33%) до 3-х раз в сутки (26%), менингеальные симптомы (37%) и судороги (40%). Нарушение сознания (сопор, отсутствие сознания, кома) отмечалось у трети пациентов (26%) продолжительностью $6,0 \pm 0,4$ суток. У детей с менингоэнцефалитом наблюдалось наибольшее число парезов черепно-мозговых нервов (22%) и параличей верхних и/или нижних конечностей (18%), а также самая высокая по группе летальность (11%).

Для детей с тяжелым течением менингита (36%) было характерно острое начало, лихорадка (100%), в большинстве случаев фебрильная (90%), продолжительностью $6,3 \pm 0,2$ суток, наличие второй волны лихорадки (47%), резкая головная боль (93%) в течение $6,5 \pm 0,1$ суток, рвота (100%) от 4 до 10 и более раз в сутки (89%), наличие менингеальных симптомов (99%) продолжительностью $8,4 \pm 0,3$ суток. У трети детей (33%) наблюдались судороги в течение $2,1 \pm 0,1$ суток. Летальность составила 0,8%.

У большинства детей менингит протекал в средне-тяжелой форме (48%), для которой были характерны лихорадка (100%) продолжительностью $4,2 \pm 0,1$ суток, в основном субфебрильная (84%), головная боль (100%) умеренного характера (88%), рвота (72%) до 3-х раз в сутки (70%). Менингеальные симптомы отмечались в 72% случаев в течение $5,5 \pm 0,4$ суток.

Воспалительные изменения цереброспинальной жидкости характеризовались цитозом от $195,6 \pm 60,9$ до $470,75 \pm 90,6$ клеток в 1 мкл. нейтрофильно-лимфоцитарного характера (3—4 день от начала заболевания) с последующим переходом в лимфоцитарный.

В остром периоде средне-тяжелых форм ВМ концентрация ФН снижалась и находилась в интервале от $57,9 \pm 3,6$ до $89,4 \pm 2,5$ мкг/мл, в зависимости от этиологического фактора болезни, при показателе группы контроля — $101,0 \pm 2,14$ мкг/мл, а показатели ЦИК увеличивались до $6,3 \pm 0,4$ — $7,8 \pm 0,6$ ЕД/мл и превышали показатель группы контроля — $2,75 \pm 0,24$ ЕД/мл в 2,3—2,8 раза. В периоде реконва-

Таблица 1. Коэффициенты корреляции концентрации ФН плазмы крови и ЦИК в зависимости от этиологии, степени тяжести, периода болезни, при вирусных менингитах у детей ($M \pm m$)

Table 1. Correlation coefficients of plasma FN concentration and CEC, depending on the etiology, severity, period of the disease, in viral meningitis in children ($M \pm m$)

| Нозологическая форма | Острый период | | Период реконвалесценции | |
|---|--|--|--|---|
| | Средне-тяжелые формы | Тяжелые формы | Средне-тяжелые формы | Тяжелые формы |
| Энтеровирусный менингит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл | $n = 20$ $57,9 \pm 3,6$ $6,9 \pm 0,5$ $r = 0,814$ $p = 0,001$ | $n = 20$ $50,1 \pm 2,6$ $16,5 \pm 1,4$ $r = 0,896$ $p = 0,001$ | $n = 19$ $84,2 \pm 3,8$ $5,3 \pm 0,4$ $r = 0,849$ $p = 0,001$ | $n = 18$ $89,4 \pm 3,5$ $8,2 \pm 0,6$ $r = 0,740$ $p = 0,001$ |
| Арбовирусный менингит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл | $n = 20$ $68,4 \pm 2,8$ $7,8 \pm 0,6$ $r = 0,802$ $p = 0,001$ | $n = 19$ $57,9 \pm 1,9$ $16,9 \pm 1,7$ $r = 0,866$ $p = 0,001$ | $n = 18$ $113,1 \pm 3,1$ $4,5 \pm 0,6$ $r = 0,807$ $p = 0,001$ | $n = 19$ $97,3 \pm 2,9$ $7,8 \pm 1,2$ $r = 0,552$ $p = 0,050$ |
| Паротитный менингит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл | $n = 20$ $78,9 \pm 3,1$ $7,2 \pm 0,45$ $r = 0,729$ $p = 0,001$ | $n = 16$ $68,4 \pm 2,8$ $10,8 \pm 0,9$ $r = 0,815$ $p = 0,001$ | $n = 20$ $107,8 \pm 3,2$ $5,6 \pm 0,5$ $r = 0,817$ $p = 0,001$ | $n = 16$ $89,4 \pm 3,0$ $8,4 \pm 0,7$ $r = 0,709$ $p = 0,001$ |
| Аденовирусный менингит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл | $n = 20$ $89,4 \pm 2,5$ $6,5 \pm 0,3$ $r = 0,709$ $p = 0,001$ | $n = 5$ $89,4 \pm 4,1$ $10,7 \pm 0,6$ $r = 0,719$ $p = 0,010$ | $n = 18$ $97,3 \pm 2,2$ $6,2 \pm 0,6$ $r = 0,710$ $p = 0,001$ | $n = 5$ $89,4 \pm 2,7$ $8,7 \pm 0,6$ $r = 0,755$ $p = 0,010$ |
| Герпесвирусный менингоэнцефалит ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл | $n = 16$ $60,2 \pm 3,4$ $6,3 \pm 0,4$ $r = 0,807$ $p = 0,001$ | $n = 11$ $52,6 \pm 2,1$ $16,5 \pm 1,3$ $r = 0,934$ $p = 0,001$ | $n = 15$ $74,5 \pm 3,4$ $5,2 \pm 0,7$ $r = 0,697$ $p = 0,010$ | $n = 11$ $44,7 \pm 1,5$ $8,6 \pm 0,9$ $r = 0,988$ $p = 0,00$ |
| Показатель группы контроля: ФН мкг/мл ЦИК ЕД/мл | $101,0 \pm 2,14$ $2,75 \pm 0,24$ | | | |

n — число наблюдений; r — коэффициент корреляции; p — статистически значимые различия при ($p \leq 0,05$)

лесценции показатели ФН увеличивались и не имели статистически значимых различий с показателем группы контроля, за исключением герпесвирусных менингоэнцефалитов, при которых показатель ФН был ниже показателя группы контроля в 1,3 раза, а показатель ЦИК превышал показатель группы контроля в 1,4 — 2,2 раза (табл. 1).

Концентрация ФН в остром периоде тяжелых форм ВМ снижалась в 1,2—2 раза, а показатели ЦИК увеличивались в 4—6 раз, по сравнению с показателем группы контроля.

В периоде реконвалесценции показатели ФН увеличивались до $89,4 \pm 4,5$ мкг/мл, за исключением герпесвирусных менингоэнцефалитов при которых концентрация ФН была $44,7 \pm 1,5$ мкг/мл, что ниже показателя группы контроля в 2,2 раза, а показатель

ЦИК превышал показатель группы контроля в 2,7 раз (табл. 1).

При затяжном течении ВМ концентрация ФН в периоде реконвалесценции составляла $45,8 \pm 4,3$ мкг/мл, а показатель ЦИК $2,7 \pm 0,5$ ЕД/мл ($r = 0,879$ $P < 0,001$). У больных с летальным исходом показатель ФН снижался до $9,75 \pm 0,24$ мкг/мл, а ЦИК повышался до $30,7 \pm 2,16$ ЕД/мл ($r = 0,975$; $P < 0,001$).

Установленные параметры ФН и ЦИК при ВМ у детей могут являться дополнительными прогностическими критериями возможного характера течения и исхода менингита.

В остром периоде тяжелых форм энтеровирусных, арбовирусных менингитов и герпесвирусных менингоэнцефалитов величина показателя ЦИК повышалась до $16,5 \pm 1,4$ ЕД/мл и превышала показатель группы

контроля в 6 раз ($p < 0,001$), а концентрация ФН в плазме крови снижалась $50,1 \pm 2,6$ и $57,9 \pm 1,9$ мкг/мл, что в 1,7–2 раза ниже показателя группы контроля ($P < 0,001$). Корреляционная связь между показателями ФН и ЦИК сильная ($r = 0,896$; $r = 0,866$; $r = 0,934$; $p = 0,001$; табл. 1). При паротитном и аденовирусном менингитах повышение показателя ЦИК и ФН менее значительное — $10,7$ — $10,8$ ЕД/мл и $68,4 \pm 2,8$ мкг/мл — $89,4 \pm 2,5$ мкг/мл соответственно. Корреляционная связь сильная ($r = 729$ и $r = 709$; $p = 0,001$). В периоде реконвалесценции тяжелых форм энтеровирусных и арбовирусных менингитов концентрация ФН увеличивалась в 1,7–1,8 раз, а показатели ЦИК снижались в 2 раза, по сравнению с острым периодом болезни. При аденовирусном менингите концентрация ФН оставалась на уровне острого периода, при снижении ЦИК в 1,2 раза. При герпесвирусных менингоэнцефалитах установлено снижение показателя ФН до $44,7 \pm 1,5$ мкг/мл и показателя ЦИК до $8,6 \pm 0,9$ ЕД/мл, т.е. в 2 раза, по сравнению с острым периодом болезни ($r = 0,988$; $p = 0,001$; табл. 1).

У 13 (22%) больных с тяжелыми формами менингита в остром периоде заболевания отмечалось снижение показателя ФН плазмы крови до $29,7 \pm 2,9$ мкг/мл (латентный дефицит), а ЦИК до $1,3 \pm 0,25$ ЕД/мл ($r = 0,815$; $p = 0,001$). Наличие латентного дефицита ФН в остром периоде менингита являлось фактором, влияющим на исход болезни ($r = 0,503$; $p = 0,010$). У 11 (18%) больных латентный дефицит ФН имел корреляционную связь с затяжным течением заболевания ($r = 0,78$; $p = 0,0005$), а у 2 пациентов с неблагоприятным исходом ($r = 0,64$; $p = 0,035$).

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено снижение концентрации ФН различной степени выраженности, в зависимости от этиологического фактора, периода, степени тяжести и характера течения ВМ. Сохранение показателей ФН до 45 мкг/мл при показателе ЦИК 2,7 ЕД/мл было характерно для затяжного течения менингита, а снижение концентрации ФН до 9,5 мкг/мл при увеличении показателя ЦИК до 30 ЕД/мл для пациентов с летальным исходом. Наличие латентного дефицита ФН у больных с тяжелыми формами менингита в остром периоде заболевания, со снижением показателя ФН плазмы крови в динамике до 29 мкг/мл, а ЦИК до 1,3 ЕД/мл имели корреляционную связь с затяжным течением и неблагоприятным исходом болезни.

Известно, что основной функцией ФН плазмы крови является опсоническая, которая обусловлена способностью ФН вызывать гибель различных микроорганизмов (бактерий, вирусов и др.) [8]. Фибронектин участвует в воспалительных и регенеративных процессах, стимулирует фагоцитоз, участвует в процессах репарации тканей, регуляции межклеточных взаи-

модействий и др. [9,10]. Широкий спектр биологического действия ФН обуславливает его участие в патогенезе различных заболеваний. Концентрация ФН в плазме крови снижается при различных состояниях и свидетельствует о выраженности воспалительного процесса, оказывающего влияние на характер течения и исход болезни [11, 12].

Образование циркулирующих иммунных комплексов являются ответной реакцией иммунной системы на чужеродный антиген. Повышение ЦИК происходит при нарушении их элиминации, увеличении количества поступающих в макроорганизм чужеродных антигенов и является показателем наличия иммунно-комплексной патологии и повреждения тканей [13]. Фиксируясь на стенках сосудов или фильтрующих мембранах ЦИК усиливают местные патологические процессы. Сохранение высоких показателей ЦИК в периоде реконвалесценции является следствием активной выработки антител и низкой активности макрофагов, принимающих участие в элиминации возбудителя [14].

Снижение концентрации ФН плазмы крови, по результатам нашего исследования, может обуславливаться рядом факторов: функциональной недостаточности клеток, вырабатывающих ФН, потреблением ФН за счет связывания с микроорганизмами, избыточным его потреблением при связывании и выведении из кровотока ЦИК. Следствием недостаточной концентрации ФН в крови являются нарушения фагоцитоза, вследствие чего продолжительность заболевания может увеличиваться, формируется угроза развития бактериальных осложнений, вторичного иммунодефицита и др.

Выводы

- Установленные параметры ФН и ЦИК при ВМ у детей могут являться критериями выраженности воспаления и иммунных нарушений.
- Сохранение низких показателей ФН до $45,8 \pm 4,3$ мкг/мл при нормальных показателях ЦИК в периоде ранней реконвалесценции может являться дополнительным критерием затяжного течения болезни.
- Снижение показателя ФН до $29,7 \pm 2,9$ мкг/мл свидетельствует о латентном дефиците ФН, влияющим на более тяжелое течение менингита.
- Ранними предикторами летального исхода могут являться максимально низкие показатели ФН $9,5 \pm 0,85$ мкг/мл при высоких показателях ЦИК — $30,7 \pm 2,16$ ЕД/мл ($r = 0,975$; $p = 0,001$).

Литература / References:

1. Кокорева С.П., Казарцева Н.В., Котлова В.В. Эволюция клинико-лабораторных особенностей энтеровирусных менингитов у детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(4):43–48. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-43-48> [Kokoreva S.P., Kazartseva N.V., Kotlova V.B. Evolution of clinical and laboratory features of enterovirus meningitis in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):43–48. (In Russ.)].

2. Дждолдасова А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей. Вестник Башкирского гос. мед университета. 2019; 1: 411–415.
[Dzholdasova A.A. Clinical and epidemiological characteristics of serous meningitis in children. *Vestnik bashkirskogo gos. med. universiteta=Bulletin of the Bashkir State. med university*. 2019; 1: 411–415. (In Russ.)].
3. Зыкова О.А., Рыбалкин С.Б. Этиологическая структура менингитов и менигоэнцефалитов у детей и клинические особенности менингитов менингококковой и энтеровирусной этиологии. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016; 3(16): 74–80.
[Zykova O.A., Rybalkin S.B. Etiological structure of meningitis and meningoencephalitis in children and clinical features of meningitis of meningococcal and enterovirus etiology. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye=Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2016; 3(16):74–80. (In Russ.)].
4. Гасилина Е.С., Бочкарева Н.М., Комарова Т.В. Клинико-патогенетические особенности энтеровирусных менингитов у детей. Вопросы практической медицины. 2017; 12(6):70–76. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-6-70-76.
[Gasilina E.S., Bockhareva N.M., Komarova T.V. Clinical and pathogenetic features of enterovirus meningitis in children. *Voprosy prakticheskoy mediciny=Questions of Practical Medicine*. 2017; 12(6):70–76. (In Russ.)].
5. Мартынова Г.П., Страшникова Н.С., Кутищева И.А., Белкина А.Б., Карасев А.В. Энтеровирусные менингиты у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Детские инфекции. 2018; 17(3):11–16.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-11-16>.
[Martynova G.P., Strashnikova N.S., Kutischeva I.A., Belkina A.B., Karasev A.V. Enteroviral meningitis in children: modern approaches to diagnosis and treatment. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 17(3):11–16. (In Russ.)].
6. Казарцева Н.В., Кокорева С.П., Котлова В.Б. Анализ основных лабораторных показателей энтеровирусного менингита на современном этапе. Прикладные информационные аспекты медицины. 2017; 20(3):76–81.
[Kazartseva N.V., Kokoreva S.P., Kotlova V.B. Analysis of the main laboratory parameters of enterovirus meningitis at the present stage. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny=Applied Information Aspects of Medicine*. 2017; 20(3):76–81. (In Russ.)].
7. Баллаева З.В., Голубева М.В., Погорелова Л.В. Катамнез детей, перенесших нейроинфекции. Журнал инфектологии. 2022; 14(1):10.
[Ballaeva Z.V., Golubeva M.V., Pogorelova L.V. Catamnesis of children who have undergone neuroinfections. *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2022; 14(1):10. (In Russ.)].
8. Иванова В.П. Фибронектины: структурно-функциональные связи. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017; 53(6):398–410.
[Ivanova V.P. Fibronectins: structural and functional connections. *Zhurnal evolyucionnoj biohimii i fiziologii=Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017; 53(6):398–410. (In Russ.)].
9. Васильева С. А., Горгидзе Л.А., Ефремов Е.Е., Беликин Г.Ю. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость. Атеротромбоз. 2022; 12(1):138–158.
<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158>
[Vasilyeva S. A., Gorgidze L.A., Efremov E.E., Belikin G.Yu. Fibronectin: structure, functions, clinical significance. *Aterotromboz=Atherothrombosis*. 2022; 12(1):138–158. (In Russ.)].
10. Балецкевич Н.А., Веревищikov В.К., Лагереева Ю.Г. Оценка иммунитета в обосновании иммунной терапии энтеровирусных менингитов. Инфекционные болезни. 2009; 7(3):20–24.
[Baletskevich N.A., Verevshchikov V.K., Lagereeva Yu.G. Assessment of immunity in the justification of immune therapy of enterovirus meningitis. *Infekcionnye bolezni=Infectious Diseases*. 2009; 7(3):20–24. (In Russ.)].
11. Оленькова О.М. Клинико- иммунологические особенности менингеальной формы энтеровирусной инфекции (ЕCHO и Коксаки-В вирусной этиологии) у детей: Автореф. ... к.м.н. Екатеринбург, 2015:27.
[Olenkova O.M. Clinical and immunological features of the meningeal form of enterovirus infection (ESNO and Coxsackie-In viral etiology) in children: Abstract. PhD. Yekaterinburg, 2015:27. (In Russ.)].
12. Patten J., Wang K. Fibronectin in development and wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021; 170:353–368.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.09.005>.
13. Lemańska-Perek A., Adamik B. Fibronectin and its soluble EDA-FN isoform as biomarkers for inflammation and sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(11):1561–1567.
<https://doi.org/10.17219/acem/104531>
14. Jara C.P., Wang O., Paulino do Prado T., Ismail A., Fabian F.M., Li H. et al. Novel fibrin-fibronectin matrix accelerates mice skin wound healing. *Bioact Mater*. 2020; 5(4):949–962.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.015>.

Статья поступила 03.04.2023

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

Клинические особенности хронического гепатита С у детей

М. С. Бохонов¹, Л. Е. Галицина¹, И. Г. Ситников¹, О. С. Горбунова²

¹Ярославский государственный медицинский университет

²ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница», г. Ярославль, Россия

Проблема хронического гепатита С является одной из самых актуальных в современной медицине. Это не может не касаться детской популяции, которая является наиболее уязвимой. Материалы и методы. Под наблюдением находились 50 детей, проходивших лечение в инфекционной клинической больнице г. Ярославля в возрасте до 18 лет. Результаты. Хронический гепатит С у детей в 56% протекает бессимптомно, и только у 44% пациентов показатели АЛТ превышали норму. Бессимптомное течение ХГС не означает отсутствие прогрессирования заболевания. Эластометрия печени выявила фиброз различной степени выраженности в отсутствии клинических симптомов заболевания. Распределение генотипов у детей соответствовало таковому у взрослых, но чаще, чем у взрослых, выявлялся 2 генотип. Вирусная нагрузка чаще имела минимальный уровень, в отличие от взрослой популяции Ярославской области.

Ключевые слова: хронический гепатит С, трансаминазы, эластометрия, вирусная нагрузка, дети

Clinical features of chronic hepatitis C in children

M. S. Bokhonov¹, L. E. Galitsina¹, I. G. Sitnikov¹, O. S. Gorbunova²

¹Yaroslavl State Medical University,

²Infectious Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

The problem of chronic viral hepatitis C is one of the most urgent in modern medicine. This cannot but concern the child population, which is the most vulnerable. Under supervision were 50 children under 18 years of age who were treated in the infectious diseases clinical hospital in Yaroslavl. Chronic hepatitis C in children in 56% is asymptomatic, and only in 44% of patients ALT values exceeded the norm. The asymptomatic course of CHC does not mean the absence of disease progression. Liver elastometry revealed fibrosis of varying severity in the absence of clinical symptoms of the disease. The distribution of genotypes in children corresponded to that in adults, but genotype 2 was detected more often than in adults. Viral load often had a minimum level, in contrast to the adult population of the Yaroslavl region.

Keywords: chronic hepatitis C, transaminases, elastometry, viral load, children

Для цитирования: Бохонов М.С., Л.Е. Галицина, И.Г. Ситников, О.С. Горбунова. Клинические особенности хронического гепатита С у детей. Детские инфекции. 2023; 22(2):23-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-23-27

For citation: Bokhonov M.S., L.E. Galitsina, I.G. Sitnikov, O.S. Gorbunova. Clinical features of chronic hepatitis C in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):23-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-23-27

Информация об авторах:

Бохонов Максим Сергеевич (Bokhonov M.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет; MSBohanov@mail.ru; http://orcid.org/0000-0001-9484-3938

Галицина Лариса Евгеньевна (Galitsina L.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет; larisa.larisa592010@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0003-0851-3030

Ситников Иван Германович (Sitnikov I.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет; sitnikov@yuma.ac.ru; https://orcid.org/0000-0001-8776-4035

Горбунова Ольга Сергеевна (Gorbunova O.), врач-инфекционист, Инфекционная клиническая больница, г. Ярославль; otrubina1992@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-3471-3186

Проблема хронического гепатита С (ХГС) является одной из самых актуальных в современной медицине. Вирус был выявлен в 1989 году. Но в последние годы стало очевидно, что эпидемиологическая ситуация по HCV-инфекции в мире становится все более тревожной. Это не может не касаться детской популяции, которая является наиболее уязвимой. По современным данным, в мире насчитывается около 71 млн. инфицированных HCV, среди них по разным оценкам от 2,1 до 5 млн. составляют дети в возрасте до 15 лет. В России, по данным эпидемиологов, число инфицированных колеблется от 3 до 4 млн. человек [1, 2, 3].

Вакцинопрофилактика заболевания отсутствует. Сейчас известны от 6 до 12 различных генотипов HCV и более 80 субтипов, что затрудняет разработку профилактической вакцины. Генотипы отличаются по иммуногенности, поэтому от антигенного варианта вируса во многом зависят течение и исход болезни. Существование квазивидов позволяет вирусу ускользать из-под иммунного контроля. А скорость мутаций, значительно превышающая

скорость образования нейтрализующих антител, способствует персистенции HCV и активной репликации, в том числе и во внепеченочных депо. Выявление репликации HCV в иммунокомпетентных клетках снижает эффективность клеточного иммунитета и приводит к постепенному прогрессированию вирусной инфекции [4].

В России среди детей уровень обнаружения анти-HCV колеблется от 0,3 до 0,7%. С увеличением возраста число инфицированных растет, и среди людей старше 40 лет частота обнаружения анти-HCV достигает 2,5–4,0%. Наибольший уровень заболеваемости приходится на возрастную группу 15–29 лет, что связано с внутривенным введением психотропных веществ и половым путем передачи. Вертикальный путь инфицирования HCV составляет всего 1–6%, поэтому ведущее значение имеет горизонтальный путь (трансфузия продуктов крови, внутривенное введение психотропных веществ, пересадка органов, нанесение татуировок, использование нестерильного медицинского оборудования, сексуальные контакты). По-

что у 40% больных не удается точно установить путь инфицирования [5, 6].

Заболеваемость ХГС детей в России составила в 2017 г. — 1,7, в 2018 г. — 1,45 на 100 тыс. детей в возрасте 0—17 лет. Заболеваемость ХГС детей в РФ неравномерная, имеет неопределенный прогноз. Период 1999—2006 гг. характеризуется подъемом, 2007—2018 гг. — спадом детской заболеваемости ХГС. В 2019 заболеваемость составила — 1,27, а в 2020 — 0,67 на 100 тыс. детей. Вероятно, такое снижение обусловлено разгаром пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020 году. Для получения достоверной информации в отношении динамики заболеваемости ХГС у детей требуется оценка в последующие годы [1, 7].

В отличие от вирусного гепатита В, который в последние годы в Ярославской области не регистрировался в группе детей от 0 до 14 лет, в эпидемический процесс ХГС вовлечены дети данной возрастной категории. Следует отметить, что интенсивность эпидемического процесса ХГС среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в 4 раза ниже, чем у взрослых, и составляет в среднем 17 на 100 тыс. детей. Вместе с тем, значительно возрастает заболеваемость ХГС в возрастной группе подростков от 15 до 19 лет и составляет 44 на 100 тысяч человек. Следует отметить, что при плановом лабораторном скрининге женщин детородного возраста установлен низкий удельный вес выявления антител к HCV — 0,22%. В 2017 году вертикальная передача вируса от матери к ребенку реализовалась в двух случаях — у детей в возрасте до 1 года [8, 9].

При инфицировании HCV хронический гепатит развивается у 75—80% больных. Первые клинические проявления (астенизация, быстрая утомляемость, гепатомегалия) выявляются примерно через 10 лет после заражения, полный симптомокомплекс выраженного ХГС развивается спустя 15—18 лет, цирроз печени может сформироваться через 20—22 года, гепатокарцинома — через 20—30 лет после инфицирования. Полное выздоровление возможно лишь у очень небольшого количества больных (с прекращением вирусемии). Степень выраженности всех симптомов широко варьирует от минимальной до значительной в зависимости от давности, активности и фазы заболевания [10].

В Ярославской области среди взрослого населения с ХГС преобладающим является 1 генотип (50,7%), который чаще встречался у женщин (60,5%). Второе место по распространенности занимает 3 генотип (42,7%), он чаще регистрируется у мужчин (48,7%). 2 генотип верифицирован в 6,6% случаев, с преобладанием у мужчин (8,3% и 3% соответственно). Показатели вирусной нагрузки чаще находились в пределах умеренной степени — 60%. Минимальная и выраженная степень вирусемии регистрировалась с

одинаковой частотой у мужчин и женщин и составила в среднем 20% [8, 9].

Цель исследования — выявить клинические и лабораторные особенности ХГС у детей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 50 детей, проходивших лечение в Инфекционной клинической больнице г. Ярославля, в возрасте до 18 лет. Мальчиков было 24 (48%), девочек 26 (52%). Для подтверждения диагноза использовали определение анти-HCV, РНК ВГС (HCV) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Активность репликации вируса определяли методом количественного анализа ПЦР («ДНК-технологии», Москва): РНК HCV до 10^3 копий/мл — низкая, от 10^3 до 10^6 копий/мл — умеренная, более 10^6 копий/мл — высокая.

У всех пациентов в динамике исследовались лабораторные показатели, характеризующие основные клиничко-патогенетические синдромы гепатита (активность АЛТ, АСТ, содержание билирубина, белково-осадочные пробы, протеинограмма, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза) и маркеры других вирусных гепатитов. Также пациентам проводились УЗИ органов брюшной полости и эластометрия печени (FibroScan 502).

Основным критерием постановки диагноза ХГС являлась длительность заболевания более 6 месяцев [11, 12].

При обработке данных использовали программы Microsoft Office Excel 2013 и Statistica 6.0. Математическая обработка выполнялась по стандартным статистическим алгоритмам.

Результаты и их обсуждение

В результате анализа историй болезни выявлено, что среди наблюдаемых детей преобладали дети в возрасте от 6 до 18 лет — 31 (62%). Дети в возрасте до 1 года — 4% ($n = 2$), от 1 года до 3 лет — 8% ($n = 4$), от 3 до 6 лет — 26% ($n = 13$). При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что инфицирование чаще всего происходило при проведении различных лечебно-диагностических мероприятий, таких как переливание крови, оперативные вмешательства, парентеральные процедуры. Так, при переливании крови или ее компонентов заразились 17 (34%) детей. В 10 (20%) случаях инфицирование наблюдалось при оперативных вмешательствах по поводу врожденных пороков сердца, паховой грыжи, калькулезного холецистита, аппендицита. В 9 (18%) случаях заражение произошло при других медицинских процедурах, нарушающих целостность кожи и слизистых оболочек (эндоскопические, стоматологические). Вертикальный путь инфицирования наблюдался в 4%. У 12 детей (24%) путь заражения ХГС установить не удалось (табл. 1).

Таблица 1. Пути инфицирования вирусом гепатита С у детей
Table 1. Ways of infection with hepatitis C virus in children

| Путь заражения / Route of infection | Больные ХГС/Patients with CHC, (n = 50) | |
|--|---|------|
| | абс.(abs) | % |
| Вертикальный/Vertical | 2 | 4,0 |
| Операции /Operations | 10 | 20,0 |
| Другие медицинские вмешательства/ Other medical interventions | 9 | 18,0 |
| Гемотрансфузионный/Blood transfusion | 17 | 34,0 |
| Неустановленный /unspecified | 12 | 24,0 |

В результате изучения генотипов вируса гепатита С у детей чаще всего обнаруживался генотип 1 — 58% (n = 29). Он разделялся таким образом: 1b — 68,4%, 1a — 23,2%, смешанный 1a/b — 8,4%. Генотип 3 был распространен реже — у 26% (n = 13). У 16% (n = 8) верифицирован 2 генотип. Комбинации нескольких геновариантов выявлено не было.

Проводя анализ эпидемиологического анамнеза и анамнеза болезни, выявлен возможный механизм заражения у 76%, а длительность заболевания у всех наблюдаемых детей. Срок болезни до 5 лет определен у 14 (28%) детей, от 5 до 10 лет — у 12 (24%), 10 лет — у 24 (48%).

В зависимости от клинико-биохимических показателей на момент начала наблюдения все пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 28 детей, у которых ХГС изначально протекал бессимптомно и с нормальными биохимическими показателями, во 2-ю группу — 22 ребенка с клинически и лабораторно выраженным течением болезни.

В 1-й группе дети не предъявляли жалоб, при объективном обследовании размеры печени не были увеличены. При динамическом наблюдении обнаружено, что при сроке инфицирования 5—6 лет и более среди детей этой группы появлялись клинические симптомы астеновегетативного и диспепсического синдромов и сопутствующие заболевания. Изучая клиническую симптоматику ХГС, обнаружено, что ее выраженность зависела от длительности заражения.

При изучении уровня АЛТ за период наблюдения установлено, что в большинстве случаев — 83,0% отмечается нормальный уровень активности АЛТ. У 10,4% показатели были не выше 1,5 норм, у 6,6% — выявлена гипертрансаминаземия. Она зарегистрирована среди пациентов, у которых на фоне нормального уровня АЛТ в течение 6—7-лет с момента заражения было постепенное нарастание уровня трансаминаз, достигая к 10—12 летнему периоду 3 норм. У 69,8% с высокой активностью АЛТ через 5—6 лет появлялись астеновегетативный и диспепсический

синдромы, у 28,9% детей диагностировались сопутствующие заболевания, у 1,3% печеночные знаки. Компоненты астеновегетативного и диспепсического синдромов нарастали постепенно. Астеновегетативный синдром проявлялся слабостью, сонливостью, быстрой утомляемостью. Диспепсический — снижением аппетита, чувством тяжести в правом подреберье и эпигастрии.

Среди детей этой группы у 28,9% спустя 5—6 лет выявлялись сопутствующие заболевания, такие как дискинезия желчевыводящих путей, аллергические поражения кожи, тонзиллиты, фарингиты, манифестация синдрома Жильбера. Присоединение сопутствующей патологии было неблагоприятным в отношении прогноза, и вероятно способствовало прогрессирующему течению ХГС. Поэтому при появлении продолжительных жалоб у детей с ХГС необходимо провести дополнительные методы исследования: биохимический анализ крови, эластометрию печени, консультации специалистов. Необходимо отметить, что у детей, инфицированных в возрасте от 0 до 3 лет, наблюдалась затянувшаяся желтуха новорожденных, они отставали в физическом развитии, у них наблюдалась частые бактериальные, вирусные инфекции и анемия.

У детей 1-й группы ПЦР была положительной в течение всего времени наблюдения, у 64,0% вирусная нагрузка была минимальная. Количество наблюдаемых пациентов с высокой вирусной нагрузкой составило 4,9%.

Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Увеличение печени обнаружено у 51,3% детей, в 9,9% случаев — увеличение селезенки. Эластометрия печени проведена 10 детям в возрасте от 12 до 18 лет. Исследование выявило, что только у 3 детей отсутствовали признаки фиброза. У 7 человек был обнаружен фиброз различной степени выраженности: F1 — 4, F2 — 2, F3 — 1.

Таблица 2. Вирусная нагрузка у детей с ХГС в динамике заболевания
Table 2. Viral load in children with CHC in the course of the disease

| Уровень РНК HCV/ HCV RNA level | Распределение детей в зависимости от течения ХГС/ Distribution of children depending on the course of CHC | | | |
|-----------------------------------|--|------|---|------|
| | бессимптомное течение/ asymptomatic current (n = 28) | | клинически выраженное течение/ clinically expressed current (n = 22) | |
| | абс.(abs) | % | абс.(abs) | % |
| Минимальный/minimum | 17 | 64,0 | 14 | 63,0 |
| Умеренный/moderate | 9 | 31,1 | 7 | 32,0 |
| Высокий/high | 2 | 4,9 | 1 | 5,0 |

$p > 0,05$ — достоверных различий не выявлено

Клинико-лабораторные проявления ХГС во 2-й группе отличались от 1-й. Сопутствующие заболевания регистрировались у 89,4%, преобладала патология со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Анализируя клиническую картину ХГС, было установлено, что у 12,8% больных симптомы нарастали быстро. У 87,2% симптомы развивались медленно и начинались с интоксикации. Астеновегетативный синдром наблюдался у 55,3% больных, диспептический — у 52,3%. Вероятно, это можно объяснить быстрым развитием ХГС и наличием сопутствующих заболеваний, таких, как анемия. «Печеночные знаки»: телеангиоэктазии, расширение капилляров кожи на груди, спине, лице, венозная сеть на животе, пальмарная эритема выявлялись чаще, чем в 1-й группе.

При первичном обращении показатели АЛТ не превышали 1,5 норм у 36,4%. У 50,4% активность АЛТ была повышена до 2–5 норм и только в 13,2% — больше 5 норм.

У 7 детей было выявлено повышение уровня билирубина, в основном за счет непрямой фракции. Очень важно в таких случаях проводить дифференциальный диагноз между развитием холестатического синдрома при ХГС и манифестацией синдрома Жильбера.

При анализе динамики вирусной нагрузки (табл. 2) в группе 2 обнаружено, что чаще она имела минимальный уровень (63,0%). Умеренная вирусемия наблюдалась в 32,0% случаев, и только в 5,0% регистрировалась высокая вирусная нагрузка в течение всего периода наблюдения. Достоверных различий по степеням вирусной нагрузки между группами выявлено не было.

По результатам УЗИ, увеличение печени зарегистрировано у 68% детей (51,3% в первой группе, $p < 0,05$). Правая доля составила $112,2 \pm 36,0$ мм, левая — $72,4 \pm 3,9$ мм. В 45% случаев было увеличение только правой доли печени, в 23% — только левой. У 17,0% больных наблюдалось увеличение селезенки, ее продольного размера — $124,3 \pm 6,5$ мм, у

2 детей — продольного и поперечного размеров, тогда как в первой группе спленомегалия отмечалась у 9,9% ($p < 0,05$). Портальная гипертензия обнаружена у 3 детей. У них были увеличены диаметры воротной (среднее значение — 10,7 мм) и селезеночной вен (среднее значение — 8,6 мм). Печеночные вены были сужены. Выявлены лимфатические узлы в области ворот печени. У 68,0% детей с клинически выраженным течением ХГС диагностированы признаки дискинезии желчевыводящих путей: увеличение размеров и деформация желчного пузыря по данным УЗИ.

Заключение

Хронический гепатит С у детей в 56% случаев протекает бессимптомно, и только у 44% пациентов показатель АЛТ превышал норму. Бессимптомное течение ХГС не означает отсутствие прогрессирования заболевания. Эластометрия печени выявила фиброз различной степени выраженности при отсутствии клинических симптомов заболевания. Через 5–6 лет от начала болезни происходило повышение активности АЛТ (17% случаев), появлялись астеновегетативный (69,8%) и диспептический (24%) синдромы, а также присоединялась сопутствующая патология (28,9%) и «печеночные знаки» (1,3%).

Преобладающим путем заражения стали лечебно-диагностические процедуры (гемотрансфузии, операции и парентеральные вмешательства). Вертикальный путь заражения выявлен в 4% случаев. Путь заражения не удалось точно установить в 24%.

Распределение генотипов у детей соответствовало таковому у взрослых, но чаще, чем у взрослых, выявлялся 2 генотип. Вирусная нагрузка чаще имела минимальный уровень, в отличие от взрослой популяции Ярославской области, где доминирует умеренный уровень вирусной нагрузки.

Клинически выраженное течение отличается более быстрыми темпами развития заболевания, у 12,8% больных симптомы нарастали быстро, у 87,2% симп-

томы развивались медленно, и начинались с интоксикации. Астеновегетативный синдром наблюдался у 55,3% больных, диспепсический — у 52,3%. У 7 детей было выявлено повышение уровня билирубина, в основном за счет непрямой фракции. Детям с ХГС необходимо углубленное обследование, в том числе наблюдение врачей — специалистов в зависимости от сопутствующей патологии, контроль биохимического анализа крови 1 раз в 3 месяца, а также проведение эластометрии печени.

Литература/References:

1. Венцловайте Н.Д., Горячева Л.Г., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А., Шилова И.В. Вирусный гепатит С у детей: ретроспективный анализ и перспективы на будущее. Клиническая инфектология и паразитология. 2021; 10(2):208–218. [Venclovaite N.D., Goryacheva L.G., Greshnyakova V.A., Efremova N.A., Shilova I.V. Viral hepatitis C in children: a retrospective analysis and future perspectives. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2021; 10(2): 208–218. (In Russ.)]
2. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив. 2015; 87(11):5–10. [Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovsky V.I. Chronic hepatitis C as a public health problem in Russia today and tomorrow. *Therapeutic Archive*. 2015; 87(11):5–10. (In Russ.)]
3. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. Инфекционные болезни. 2018; 16(3):37–45. [Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality before the start of the infection elimination program. *Infectious Diseases*. 2018; 16(3):37–45. (In Russ.)]
4. Давидович Н.В., Соловьева Н.В. Иммунный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. 2015; 4: 68–78. [Davidovich N.V., Solovieva N.V. Immune response in viral hepatitis C: the leading role of natural killers. *Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University*. 2015; 4:68–78. (In Russ.)]
5. Каганов Б.С., Строкова Т.В., Зайнудинов З.М. Хронические вирусные гепатиты у детей: современное состояние проблемы. Вопросы практической педиатрии. 2006; 1(1):8–14. [Kaganov B.S., Strokovaya T.V., Zainudinov Z.M. Chronic viral hepatitis in children: the current state of the problem. *Questions of Practical Pediatrics*. 2006; 1(1):8–14. (In Russ.)]
6. Орлова И.И., Зайнудинов З.М., Каганов Б.С. Хронический гепатит С. Вопросы современной педиатрии. 2002; 1(4):36–43. [Orlova I.I., Zainudinov Z.M., Kaganov B.S. Chronic hepatitis C. *Issues of Modern Pediatrics*. 2002; 1(4):36–43. (In Russ.)]
7. Галова Е.А. Многолетняя динамика заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С детей в Российской Федерации. Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63(6):292–299. [Galova E.A. Long-term dynamics of the incidence of chronic viral hepatitis C in children in the Russian Federation. *Health Care of the Russian Federation*. 2019; 63(6):292–299. (In Russ.)]
8. Бохонов М.С., Ситников И.Г. Влияние генотипа HCV на нарушение липидного обмена при хроническом гепатите С. Инфекционные болезни. 2015; 13(2):10–12. [Bokhonov M.S., Sitnikov I.G. Influence of the HCV genotype on lipid metabolism disorders in chronic hepatitis C. *Infectious Diseases*. 2015; 13(2):10–12. (In Russ.)]
9. Дружинина Т.А., Ситников И.Г., Бохонов М.С., Галицина Л.Е., Кудашкина Г.А. Вирусный гепатит С — эпидемиологические особенности на современном этапе. Санитарный врач. 2018; 173(6):17–23. [Druzhinina T.A., Sitnikov I.G., Bokhonov M.S., Galitsina L.E., Kudashkina G.A. Viral hepatitis C — epidemiological features at the present stage. *Sanitary Doctor*. 2018; 173(6):17–23. (In Russ.)]
10. Молочкова О.В., Чередниченко Т.В., Гаспарян М.О., Чаплыгина Г.В. Течение гепатита С у детей. Детские инфекции. 2002; 1: 21–23. [Molochkova O.V., Cherednichenko T.V., Gasparyan M.O., Chaplygina G.V. The course of hepatitis C in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2002; 1:21–23. (In Russ.)]
11. Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., Скрипченко Н.В. Вирусный гепатит С с перинатальным путем инфицирования: эпидемиология и особенности клинического течения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(2): 203–208. [Greshnyakova V.A., Goryacheva L.G., Skripchenko N.V. Viral hepatitis C with perinatal route of infection: epidemiology and features of the clinical course. *Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky*. 2019; 98(2): 203–208. (In Russ.)]
12. Лейбман Е.А., Николаева Л.И., Самохвалов Е.И., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Сапронов Г.В., Чередниченко Т.В., Писарев А.Г., Гришечкин А.Е., Михайлов М.И., Учайкин В.Ф. Особенности течения гепатита С у детей в зависимости от субтипа вируса. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 14(1): 49–55. [Leibman E.A., Nikolaeva L.I., Samokhvalov E.I., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Sapronov G.V., Cherednichenko T.V., Pisarev A.G., Grishechkin A.E., Mikhailov M.I., Uchaikin V.F. Features of the course of hepatitis C in children depending on the subtype of the virus. *Epidemiology and Vaccination*. 2015; 14(1):49–55. (In Russ.)]

Статья поступила 10.11.2022

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

Распространенность и особенности течения ВИЧ/ВГС ко-инфекции у беременных

А. А. ХАМАТОВА^{1,2}, А. И. МАЗУС², Т. А. ЧЕБОТАРЕВА¹, Ю. Ф. ВЛАЦКАЯ², Т. А. ТУПОЛЕВА³, Д. С. ТИХОМИРОВ³

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, г. Москва

² Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава РФ, г. Москва

Целью работы является усовершенствование алгоритма ведения беременных с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией. Исследование проводилось на базе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения г. Москвы с 2020 года по 2022 год. Под наблюдением находилось 80 женщин с диагнозом ВИЧ/ВГС ко-инфекция. Пациентам проводились общий осмотр и оценка данных анамнеза, лабораторные исследования. В статье представлены статистические данные по ВИЧ/ВГС-инфицированным женщинам, состоявшим на учете в МГЦ СПИД за последние три года. Дана социальная характеристика беременных с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС и представлены клинико-иммунологические особенности течения заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВГС, ко-инфекция ВИЧ/ВГС, ВИЧ-инфицированные беременные

Prevalence and features of the course of HIV/HCV co-infection in pregnant women

A. A. Khamatova^{1,2}, A. I. Mazus², T. A. Chebotareva¹, J. F. Vlatskaya², T. A. Tupoleva³, D. S. Tikhomirov³

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

²Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS,

«Infectious Clinical Hospital No. 2» of the Moscow Department of Health, Moscow

³National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The aim of the work is to improve the algorithm of management of pregnant women with HIV/HCV co-infection. The study was conducted on the basis of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Control of the Moscow Department of Health from 2020 to 2022. 80 women diagnosed with HIV/HCV coinfection were under observation. The patients underwent a general examination and evaluation of anamnesis data, laboratory tests. The article presents statistical data on HIV/HCV-infected women who have been registered at the Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS for the past three years. The social characteristics of pregnant women with HIV/HCV co-infection are given and the clinical and immunological features of the course of the disease are presented.

Keywords: HIV infection, HCV, HIV/HCV co-infection, HIV-infected pregnant women

Для цитирования: Хаматова А.А., А.И. Мазус, Т.А. Чеботарева, Ю.Ф. Влацкая, Т.А. Туполева, Д.С. Тихомиров. Распространенность и особенности течения ВИЧ/ВГС ко-инфекции у беременных. Детские инфекции. 2023; 22(2):28-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-28-33

For citation: Khamatova A.A., A.I. Mazus, T.A. Chebotareva, J.F. Vlatskaya, T.A. Tupoleva, D.S. Tikhomirov. Prevalence and features of the course of HIV/HCV co-infection in pregnant women. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2023; 22(2):28-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-28-33

Информация об авторах:

Хаматова Агунда Ахсарбековна (Khamatova A.), аспирант кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России; khamatova_a@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-0312-1380

Мазус Алексей Израилевич (Mazus A.), д.м.н., руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом и Международного центра вирусологии Медицинского института РУДН; lettermazus@spid.ru; http://orcid.org/0000-0003-2581-1443

Чеботарева Татьяна Александровна (Chebotareva T.), д.м.н., профессор, кафедра детских инфекционных болезней педиатрического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России; t_sheina@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-6607-3793

Влацкая Юлия Федоровна (Vlatskaya J.), к.м.н., заведующая амбулаторно-поликлиническим педиатрическим отделением Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом; dr.vlatskaya@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-1408-0879

Туполева Татьяна Алексеевна (Tupoleva T.), д.м.н., заведующий отделом вирусологии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России; ttupoleva@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-4668-9379

Тихомиров Дмитрий Сергеевич (Tikhomirov D.), к.б.н., заведующий лабораторией вирусологии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России; tihomirovgnc@bk.ru; http://orcid.org/0000-0002-2553-6579

Для мирового здравоохранения до настоящего времени ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С (ХВГС) остаются социально значимыми заболеваниями. По данным ЮНЭЙДС, общее число людей, живущих с ВИЧ, в 2021 г. составило 38,4 млн [33,9 млн—43,8 млн] человек, из них — 1,7 млн [1,3 млн — 2,1 млн] детей (в возрасте 0—14 лет). Женщины и девочки составляли 54% от всех людей, живущих с ВИЧ. Ежедневно в мире около 4900 молодых женщин в возрасте 15—24 лет инфицируются ВИЧ [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 году в мире зарегистрированы 58 млн. человек с ХВГС [2].

В Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения РФ (ФГСН №61), в 2021 году зарегистрированы 849 497 ВИЧ-инфицированных, из них впервые выявленных — 58 340 человек. Среди путей передачи превалирует половой путь инфицирования ВИЧ. Женщины составили 40% от всех ВИЧ-инфицированных [3]. Несмотря на ежегодное снижение числа новых случаев выявления ВИЧ-инфекции, число

ВИЧ-инфицированных женщин поступательно увеличивается.

Истинная распространённость ХВГС в РФ остаётся неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн. По данным Роспотребнадзора в субъектах РФ по состоянию на 01.01.2017 на диспансерном учёте состояло 591 830 пациентов с ХВГС [4].

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС относятся к группе, требующей безотлагательной противовирусной терапии ХВГС [5, 6]. Течение ХВГС у ВИЧ-инфицированных зависит от степени выраженности иммунодефицита, обусловленного ВИЧ. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при снижении CD4 лимфоцитов до значения менее 200 клеток/мкл. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС приводит к увеличению частоты развития осложнений, а также связанной с этими заболеваниями смертности [7, 8].

По данным авторов зарубежной литературы, включающей глобальный систематический обзор, в выборке из общей популяции ВИЧ-инфицированных лиц ко-инфекция ВИЧ/ВГС составила 2,4% (IQR 0,8—5,8), из них у 4,0% (1,2—8,4) среди беременных или имевших гетеросексуальный контакт [9].

Цель исследования: усовершенствовать алгоритм ведения беременных с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность ВИЧ/ВГС-инфекции у беременных в структуре пациентов с ВИЧ-инфекцией.
2. Установить клинико-иммунологические и вирусологические особенности ВИЧ/ВГС-инфекции у беременных при разных вариантах перинатальной передачи возбудителей.
3. Модифицировать алгоритм тактики ведения беременных с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

Материалы и методы исследования

Научная работа проводилась на базе Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения г. Москвы с 2020 года по 2022 год.

Объект исследования — женщины с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, имеющие в анамнезе роды на фоне заболевания.

Применен комплексный методологический подход с использованием анамнестического и клинического методов, а также лабораторных исследований, результаты которых подвергались статистическому анализу.

Дизайн исследования — исследование является разнонаправленным ретроспективно-проспективным, выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Под наблюдением находилось 80 женщин в возрасте от 17 лет до 42 лет с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, состоявших на диспансерном учете в поликлиническом отделении МГЦ СПИД.

Всем пациентам проводились общий осмотр и оценка данных анамнеза, лабораторные исследования (клинический, биохимический, иммуноферментный, иммунологический, вирусологический анализы крови).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов исследования с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 24. Для первичной подготовки таблиц и промежуточных расчетов был использован пакет Excel. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона, двустороннего критерия Фишера, использовали z-test. Также определялись относительный риск (ОР) и отношения шансов (ОШ), U-тест Манна-Уитни и критерий Крускала-Уоллеса. Использовались непараметрические методы с вычислением средних величин и среднеквадратичной ошибки отклонения ($M \pm m$), медианы и межквартильного размаха.

Результаты и их обсуждение

За период 2019—2021 гг. в МГЦ СПИД в разные годы на учете состояли 625—665 беременных с ВИЧ-инфекцией ежегодно (табл. 1).

Распространенность ВИЧ/ВГС-инфекции у женщин из числа беременных с ВИЧ-инфекцией в 2020—2022 (1 кв.) гг., среди всех наблюдаемых пациентов в

Таблица 1. Динамика диспансерного наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией за 2019—2021 гг. (данные МГЦ СПИД)
Table 1. Dynamics of dispensary observation of patients with HIV infection in 2019–2021 (data from the Moscow City AIDS Center)

| Год | 2019 | 2020 | 2021 |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Общее число пациентов МГЦ СПИД | 33 849 | 34 543 | 36 591 |
| Число женщин, состоявших на Д учёте в МГЦ СПИД | 13 858 (40,9%) | 14 123 (40,9%) | 14 926 (40,8%) |
| Число беременных женщин, состоявших на Д учёте в МГЦ СПИД | 665 (4,8% женщин) | 631 (4,5% женщин) | 625 (4,2% женщин) |

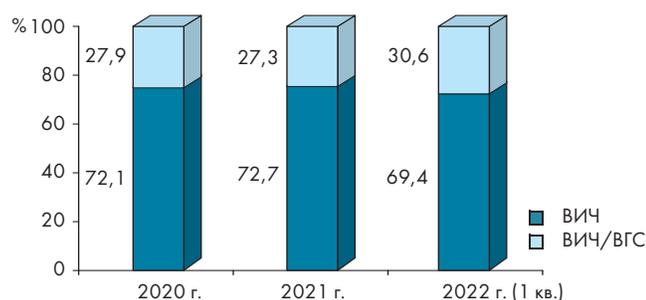


Рисунок 1. Распространенность ВИЧ/ВГС ко-инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных
Figure 1. Prevalence of HIV/HCV co-infection in HIV-infected pregnant women

г. Москве, составила 27,3–30,6% (рис. 1) (данные МГЦ СПИД).

Частота перинатальной передачи ко-инфекции ВИЧ/ВГС в г. Москве, по данным МГЦ СПИД 2021 г., составляет 7,8%.

В исследовании были включены 80 женщин, с диагнозом ВИЧ/ВГС-инфекция, находящиеся на диспансерном учете в поликлиническом отделении МГЦ СПИД, которые были распределены на 4 группы, в зависимости от перинатальной передачи инфекций своим детям:

- 1 — с перинатальным заражением ребенка ко-инфекцией ВИЧ/ВГС — 19 женщин (23,75%);
- 2 — с перинатальным заражением ребенка ВИЧ-инфекцией — 17 женщин (21,25%);
- 3 — с перинатальным заражением ребенка ВГС-инфекцией — 19 женщин (23,75%);
- 4 — с неокончательным тестом на ВИЧ у ребенка — 25 женщин (31,25%).

Во всех группах проводилась оценка социального статуса женщины, клинические и лабораторные осо-



Рисунок 2. Средние показатели CD4 лимфоцитов в % во II и III триместрах беременности у женщин, включенных в исследование. * — $p < 0,05$
Figure 2. Average values of CD4 lymphocytes in % in the II and III trimesters of pregnancy in women included in the study. * — $p < 0,05$

бенности течения ВИЧ/ВГС-инфекции, особенности течения беременности и родов, наличие сопутствующих заболеваний и состояний.

Медиана возраста, вошедших в исследование женщин на момент рождения детей, составила $Me = 31$ год (межквартильный размах, соответствующий 25-ому и 75-ому перцентилю — $LQ: 28$ лет — $UQ: 34,5$ года). При этом в группе 4 возраст матерей был значимо выше, чем в группе 1 ($p = 0,02$) и группе 2 ($p = 0,011$) и составил $Me = 33$ года ($LQ: 32$ года — $UQ: 36$ лет) (уровень значимости оценивался с помощью критерия χ^2 Пирсона).

В исследуемых группах семейное положение женщин было распределено следующим образом: в группе 1 замужних женщин — 4 (21,1%), незамужних — 15 (78,9%); в группе 2 — замужних — 1 (5,9%), незамужних — 16 (94,1%); в группе 3 — замужних — 14 (73,7%), незамужних — 5 (26,3%); в группе 4 — замужних — 20 (80,0%), незамужних — 5 (20,0%).

Анализ семейного положения вошедших в исследование женщин показал, что в группах 3 и 4 число замужних женщин больше, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,0001$, уровень значимости оценивался с помощью критерия χ^2 Пирсона).

Среди испытуемых был проведен анализ профессиональной реализации. Женщины во всех группах были разделены на трудоустроенных/не трудоустроенных. Этот показатель составил в группе 1 — 4 женщины (21,1%)/15 женщин (78,9%), в группе 2 — 1 (5,9%)/16 (94,1%), в группе 3 — 12 (63,2%)/7 (36,8%), в группе 4 — 16 (64,0%)/9 (36,0%).

По показателям социальной занятости, также были найдены значимые различия ($p < 0,0001$). Процент трудоустроенных женщин в группе 4 значимо выше, чем в группах 1 и 2, а процент трудоустроенных женщин в группе 3 значимо выше, чем в группе 2.

Характеристика вредных привычек у обследованных беременных показала, что в группе 1 доля курящих составила 9 (47,4%), злоупотребляющих алкоголем — 2 (10,5%), употребляющих психоактивные вещества (ПАВ) — 15 (79,0%); в группе 2 курящих — 2 (11,8%), злоупотребляющих алкоголем — 4 (23,5%), употребляющих ПАВ — 13 (76,5%); в группе 3 курящих — 11 (57,9%), злоупотребляющих алкоголем — 2 (10,5%), употребляющих ПАВ — 10 (52,6%); в группе 4 курящих — 14 (56,0%), злоупотребляющих алкоголем — 4 (16,0%), употребляющих ПАВ — 10 (40,0%).

Анализ вредных привычек показал значимые различия в количестве курящих матерей. В группах 3 и 4 их было значимо больше, чем в группе 2 ($p < 0,05$). Злоупотребление алкоголем и употребление ПАВ во всех группах были приблизительно на одинаковом уровне и не имели значимых различий, что согласуется с данными других авторов [10, 11, 12] об ассоциации факта употребления ПАВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Проведенный анализ показал, что более высокий социального статус отмечался в 4 группе женщин, вошедших в исследование.

При исследовании путей передачи ВИЧ и ВГС-инфекции было выявлено, что у 48 женщин (60%), заражение произошло парентеральным путем, у 31 (38,8%) — половым путем и 1 (1,2%) случай — перинатальным путем.

В ходе исследования отмечено, что отягощенный акушерско-гинекологический анамнез встречался во всех четырех группах матерей: медицинские аборт — у 44 (55,0%) женщин, самопроизвольный выкидыш — у 8 (10,0%), неразвивающаяся беременность — у 7 (8,8%), угроза прерывания беременности — у 20 (25,0%), преждевременные роды — у 18 (22,5%), инвазивные мероприятия во время родов — у 4 (5,0%).

При статистическом анализе было выявлено, что группы различались по частоте встречаемости угрозы прерывания беременности ($p < 0,0001$). В группе 3 процент матерей с угрозой прерывания беременности выше, чем в группах 1 и 2. Также группы различны между собой по показателям преждевременных родов у матерей, вошедших в исследование ($p = 0,003$). В группе 2 количество преждевременных родов у матерей было значимо выше, чем в группах 3 и 4 ($p = 0,05$). Что совпадает с данными (Farsimadan M. et al. 2021) о влиянии ВИЧ-инфекции на число неблагоприятных исходов беременностей [13].

Число медицинских абортов в анамнезе не имеет статистической значимости, однако в группах 1 и 3 отмечено большее число абортов.

В исследуемых группах отмечались различия по стадиям ВИЧ-инфекции ($p < 0,0001$). В группе 1 ВИЧ-инфекции, стадия 3 выявлена у 25,0% женщин, 4А — у 12,5%, 4В — у 62,5%; в группе 2 — ВИЧ-инфекции, стадия 2 — у 11,1% женщин, стадия 3 — у 55,6%, 4А — у 33,3%; в группе 3 — ВИЧ-инфекция, стадия 3 — у 57,9% женщин, 4А — у 36,8%, 4В — у 5,3%; в группе 4 — ВИЧ-инфекция, стадия 3 — у 40,0% женщин, 4А — у 20,0%, 4Б — у 20,0%, 4В — у 20,0%.

Антиретровирусную терапию (АРТ) во время беременности получали 94,7% пациенток из группы 3 и 100% — из группы 4, что повлияло на показатели вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ. У женщин из группы 3 уровень РНК ВИЧ ниже порога чувствительности теста на протяжении беременности был в 95,0% случаев, из группы 4 — в 92,0%.

Так же была установлена взаимосвязь приверженности АРТ и уровня РНК ВИЧ с социальным статусом беременных. У замужних и социально занятых женщин достоверно чаще отмечался уровень РНК ВИЧ ниже порога чувствительности теста на фоне приверженности к терапии (уровень значимости оценивался с помощью критерия χ^2 Пирсона).

При анализе течения ВГС-инфекции у пациентов, включенных в исследование, в группе 1 отмечалось более прогрессивное течение, так степень фиброза печени F0 наблюдалась только в 20,0% случаев, F1 — в 40,0% случаев, F3 в 20,0% случаев, F4 — в 20,0% случаев.

Течение ХВГС у женщин из групп 3 и 4 было менее прогрессивное: у женщин в группе 3 степень фиброза F0 отмечена в 27,3% случаев, F1 — в 63,7%, у женщин в группе 4 степень фиброза F0 — в 53,8% случаев, F1 — в 30,8% случаев (различия недостоверны).

Показатели иммунного статуса во втором и третьем триместре беременности у женщин из группы 3 и 4 были в пределах нормы (рис. 2).

В исследовании установлено (рис. 2), что средний уровень CD4-Т-лимфоцитов у женщин из группы 3 был выше, чем у женщин в группе 1 во втором ($p = 0,008$) и в третьем триместре ($p = 0,017$) беременности. Достоверными были различия при сравнении данного показателя у беременных в группе 4 и в группе 1 в третьем триместре беременности ($p = 0,025$) (уровень значимости оценивался с помощью критерия χ^2 Пирсона).

Как мы отметили ранее, у женщин 1 и 2 групп в 100% случаев отмечена низкая приверженность АРТ во время беременности, что согласуется с тем, что у всех пациенток (100%) уровень РНК ВИЧ был определяемым в обеих группах и сопровождался значимым снижением CD4-клеток во II и III триместрах (рис. 2). Высокая вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ (более 1000 копий/мл) у беременной достоверно чаще сопровождается перинатальной передачей обоих вирусов: в группе 1 число таких матерей составило 10, по сравнению с тремя в группе 3 ($p = 0,009$) и 2 в группе 4 ($p = 0,003$).

Достоверно чаще, чем в группах 3 и 4 при перинатальной передаче ВИЧ/ВГС и ВИЧ у беременных регистрировались активные кандидозная и герпесвирусные инфекции (уровень значимости оценивался с помощью критерия χ^2 Пирсона). Частота данных инфекций в группах 1 и 2 оказалась сопоставимой: по кандидозной инфекции — 62,5% — в 1 и во 2-ой (по сравнению с частотой в 3 и 4 группах, $p = 0,001$) и по герпесвирусной инфекции у 75% женщин в каждой из групп ($p = 0,003$).

Статистической значимости при анализе вирусной нагрузки ВГС с помощью двусторонних критериев у беременных выявлено не было, однако в группах, реализовавших перинатальную передачу ВГС, число беременных с определяемой вирусной нагрузкой ВГС регистрировалось в 3 раза чаще — в группе 1 — у 19 (100,0%) женщин, в группе 2 — у 6 (35,5%) женщин, в группе 3 — у 7 (89,5%) женщин, в группе 4 — у 8 (32,0%).

Таким образом, в ходе нашего исследования определены клинико-иммунологические особенности



Рисунок 3. Модифицированный алгоритм ведения беременных с ВИЧ/ВГС инфекцией
Figure 3. Modified algorithm for managing pregnant women with HIV/HCV infection

течения ВИЧ/ВГС ко-инфекции у беременных женщин при реализации перинатальной передачи вирусов:

- отсутствие АРТ во время беременности;
- прогрессирование ВИЧ-инфекции во время беременности (от субклинической стадии до стадии вторичных заболеваний);
- РНК ВИЧ более 1000 коп/мл во время беременности;
- снижение уровня CD4-клеток во время беременности;
- определяемый уровень РНК ВГС во время беременности.

Также было выявлено, что особенности течения ХВГС у ВИЧ-инфицированной беременной женщины не влияли на риск перинатальной передачи ВГС и на течение ВИЧ-инфекции во время беременности.

Факт влияния ВИЧ на прогрессирование ВГС — нарастание фиброза печени до F4 по шкале METAVIR у 20,0 % беременных — позволил модифицировать алгоритм тактики ведения беременных. При отсутствии АРТ, прогрессировании ВИЧ-инфекции (от субклинической стадии до стадии вторичных заболеваний), уровне РНК ВИЧ более 1000 коп/мл и снижении уровня CD4 беременной показаны — количественное определение вирусной нагрузки ВГС и мониторинг фиброза печени во II и III триместрах беременности (рис. 3). В ходе выполнения исследования обнаружена тенденция к синергичному влиянию изучаемых вирусов, а именно нарастание в высоком проценте случаев фиброза печени до F4 на фоне определяемой ВН ВИЧ и низкой приверженности к АРТ. Замещение ткани печени соединительной тканью происходит на фоне литической инфекции, вызванной активным размножением ВГС. Репликация ВГС преимущественно осуществляется в гепатоцитах паренхимы печени, в то время как ВИЧ для этой цели ис-

пользует мононуклеарные клетки периферической крови, преимущественно Т-лимфоцитарной линии. Синергичность действия не является прямой, поскольку тропность вирусов отличается. Однако, снижение числа CD4-Т-хелперных клеток, опосредованно снижает функциональную активность Т-киллерных клеток, В-лимфоцитов, макрофагов и NK-клеток. На этом фоне репликация ВГС оказывается плохо контролируемой моноцитарно-макрофагальной системой организма, что в свою очередь приводит к фиброзу печени [14, 15].

Выводы

- Для предотвращения прогрессирования ХВГС во время беременности у женщин с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС необходимо:
 - своевременное, не позднее 13 недель беременности, назначение АРВТ;
 - определение противовирусной эффективности АРВТ (исследование наличия РНК/ДНК ВИЧ методом ПЦР);
 - оценка уровня CD4 Т-лимфоцитов.
- Для оценки течения ХВГС во время беременности у женщин с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС при низкой приверженности АРТ, необходимо:
 - проведение эластографии печени во II и III триместрах беременности.

Заключение

Вопросы влияния ко-инфекции ВИЧ/ВГС на течение беременности до настоящего момента являются малоизученными отечественным и мировым научным сообществом.

По данным нашего исследования, ХВГС не влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции во время беременности, однако было отмечено влияние ВИЧ на прогрессирование ВГС-инфекции. Были выявлены условия прогрессирования ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

На основании полученных данных, модифицирован алгоритм медицинского наблюдения беременности ВИЧ/ВГС-инфицированных женщин для снижения риска перинатальной передачи ВИЧ и ВГС, а также алгоритм мониторинга течения ХВГС у беременных с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

Литература/References:

1. UNAIDS. Информационный бюллетень 2022. Глобальная статистика по ВИЧ. Доступ: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf (дата обращения 10.11.2022)
 [UNAIDS. Fact sheet 2022. Global statistics on HIV. (In Russ.)]
2. ВОЗ. Информационный бюллетень 2022. Гепатит С. Доступ: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения 10.11.2022)
 [WHO. Fact sheet 2022. Hepatitis C. (In Russ.)]
3. Федеральное государственное статистическое наблюдение № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». Доступ: <https://www.consultant.ru/document/>

- cons_doc_LAW_373430/
7ee4b13aae5c5c623ea254fbac617b1cc37c4e4c/ (дата обращения 10.11.2022)
[Federal state statistical observation No. 61 "Information on the contingents of patients with HIV infection". (In Russ.)]
4. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В. и др. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(3): 37–45. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45.
[Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality before the start of the infection elimination program. *Infektsionnyye Bolezni=Infectious Diseases*. 2018; 16(3): 37-45. (In Russ.)]
 5. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of hepatology*. 2020 Nov; 73(5): 1170–1218. Available at: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/10/EASL-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>
 6. Jakobsen J.C., Nielsen E.E., Feinberg J., et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, Jun 6; 6(6): CD012143. doi: 10.1002/14651858.CD012143.pub2.
 7. Lacombe K., Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012; 61(Suppl 1):47–58. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302062.
 8. Qurishi N., Kreuzberg Ch., Luchters G., et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003; 22; 362(9397):1708–1713. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14844-1.
 9. Platt L., Easterbrook P., Gower E. et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2016; 7: 797–808. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5.
 10. Балмасова И.П., Аристанбекова М.С., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Механизмы взаимодействия вирусных возбудителей у больных, коинфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С. *Журнал микробиологии*. 2016; 5:101–109. [Balmasova I.P., Aristanbekova M.S., Malova E.S., Sepiashvili R.I. Mechanisms of interaction of viral pathogens in patients coinfecting with human immunodeficiency viruses and hepatitis C. *Zhurnal Mikrobiologii=Journal of Microbiology*. 2016; 5:101-109. (In Russ.)]
 11. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Surveillance Report*, 2016; V. 28. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published November 2017.
 12. Kushner T., Prak C., Masand D. et al. Hepatitis C seroprevalence among consecutive labor and delivery admissions in two New York City hospitals. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020 Oct 23; 7(11):ofaa514. doi: 10.1093/ofid/ofaa514.
 13. Farsimadan M., Motamedifar M. The effects of human immunodeficiency virus, human papillomavirus, herpes simplex virus-1 and -2, human herpesvirus-6 and -8, cytomegalovirus, and hepatitis B and C virus on female fertility and pregnancy. *British journal of biomedical science*. 2021 Jan; 78(1):1–11. doi: 10.1080/09674845.2020.1803540.
 14. Ray S.C., Bailey J.R., Thomas D.L. Hepatitis C virus. Chapter 27. // *Fields virology*. In: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., et al. eds. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2013; 1:795–824.
 15. Freed E.O., Martin M.A. Human Immunodeficiency Viruses: Replication. Chapter 49. *Fields virology*. In: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., et al. eds. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2013; 2:1502–16560.

Статья поступила 14.02.2023

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

Сравнительный анализ клиники и течения острых диарей у детей при ВИЧ-инфекции

Л. Н. ТУЙЧИЕВ, Г. К. ХУДАЙКУЛОВА, Ш. Б. РАХМАТУЛЛАЕВА, М. Т. МУМИНОВА

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Цель исследования: провести сравнительный анализ клиники и течения острых диарей у детей при ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Обследован 261 ВИЧ-инфицированный ребенок с диареей (основная группа) и 247 детей с диареей без ВИЧ-инфекции (группа сравнения) в возрасте 0—18 лет. Диагноз устанавливался на основании клинических, вирусологических, иммунологических, бактериологических и серологических методов. Результаты. Большинство наблюдаемых детей (77%) с ВИЧ-инфекцией было в возрасте старше 3 лет, а в группе сравнения больше половины детей (53,8%) были в возрасте до 3 лет. В 86,5% случаев была II или III стадия ВИЧ-инфекции. Выявлены достоверные различия диареи у детей с ВИЧ-инфекцией в сравнении с детьми с диареей без ВИЧ-инфекции по следующим признакам — наличие дегидратации (70,5% и 50,6% случаев соответственно) и ее тяжесть (18,8% и 7,3% случаев соответственно, $p < 0,05$), частота эпизодов диареи в сутки более 15 раз (37,9% и 17,4%, $p < 0,05$) и ее длительность более 6 дней (56,3% и 32,8%, $p < 0,05$), водянистый характер стула (39,5% и 25,9%, $p < 0,05$), зловонный запах кала (45,2% и 29,1%, $p < 0,05$), зеленый цвет (58,6% и 37,2%, $p < 0,05$) и наличие патологических примесей в виде крови (37,5% и 12,6%, $p < 0,05$) и гноя (59,8% и 23,1%, $p < 0,05$).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, диарея, обезвоживание

Comparative analysis of the clinic and the course of acute diarrhea in children with HIV infection

L. N. Tuiychiev, G. K. Khudaikulova, Sh. B. Rakhmatullaeva, M. T. Muminova

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

The purpose of the study: to conduct a comparative analysis of the clinic and the course of acute diarrhea in children with HIV infection.

Research materials and methods: The research materials included 261 HIV-infected children with diarrhea, 247 children with diarrhea without HIV infection aged 0—18 years. The diagnosis was established on the basis of clinical, virological, immunological, bacteriological, serological and statistical methods.

Results. Most of the observed children (77%) with HIV infection were over the age of 3 years, and in the comparison group, more than half of the children (53.8%) were under the age of 3 years. In 86.5% of cases there was II or III stage of HIV infection. Significant differences in diarrhea in children with HIV infection compared with children with diarrhea without HIV infection were found in terms of the following signs: the presence of dehydration (70.5% and 50.6% of cases, respectively) and its severity (18.8% and 7.3% of cases, respectively, $p < 0.05$), the frequency of episodes of diarrhea per day more than 15 times (37.9% and 17.4%, $p < 0.05$) and its duration more than 6 days (56.3% and 32.8%, $p < 0.05$), watery stools (39.5% and 25.9%, $p < 0.05$), foul-smelling feces (45.2% and 29.1%, $p < 0.05$), green color (58.6% and 37.2%, $p < 0.05$) and the presence of pathological impurities in the form of blood (37.5% and 12.6%, $p < 0.05$) and pus (59.8% and 23.1%, $p < 0.05$).

Keywords: HIV infection, children, diarrhea, dehydration

Для цитирования: Туйчиев Л.Н., Г.К. Худайкулова, Ш.Б. Рахматуллаева, М.Т. Муминова. Сравнительный анализ клиники и течения острых диарей у детей при ВИЧ-инфекции. Детские инфекции. 2023; 22(2):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-34-38

For citation: Tuiychiev L.N., G.K. Khudaikulova, Sh.B. Rakhmatullaeva, M.T. Muminova. Comparative analysis of the clinic and the course of acute diarrhea in children with HIV infection. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2023; 22(2):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-34-38

Информация об авторах:

Лааз Нодирович Туйчиев (Tuiychiev L.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Инфекционных и детских инфекционных болезней, Ташкентская Медицинская Академия, Узбекистан; l_tuiychiev@mail.ru

Гульнара Каримовна Худайкулова (Khudaikulova G.), д.м.н., доцент кафедры Инфекционных и детских инфекционных болезней, заведующая кафедрой Организация здравоохранения и менеджмент, Ташкентская Медицинская Академия, Узбекистан; gulechkauz@rambler.ru

Шахноза Бахадировна Рахматуллаева (Rakhmatullaeva Sh.), д.м.н., доцент кафедры Инфекционных и детских инфекционных болезней, Ташкентская Медицинская Академия, Узбекистан; Doctor_shakhnoza@mail.ru; http://orcid.org/0000-0001-7257-2081

Махбуба Тешаевна Муминова (Muminova M.), к.м.н., доцент кафедры Инфекционных и детских инфекционных болезней, Ташкентская Медицинская Академия, Узбекистан; muminovrasuljon97@gmail.com; http://orcid.org/0000-0001-8194-8052

От острой диареи в мире ежегодно страдают до 1,4 миллиарда детей младше 5 лет, из них 123 млн вынуждены экстренно обращаться за медицинской помощью, 9 млн нуждаются в стационарном лечении, а 1,8 млн детей умирают от дегидратации. Диарея у детей бывает водянистой (острый гастроэнтерит, по определению ESPGHAN) и слизисто-кровянистой (колит, энтероколит). Частота острой инфекционной диареи у детей первых 3-х лет в европейских странах составляет 0,5—1,9 эпизодов в год [1, 2].

К настоящему времени установлен и достаточно полно охарактеризован спектр возбудителей инфекционной диареи, которая может быть вызвана многими вирусными (ротавирусы, норовирусы, аденовирусы и др.), бактериальными (шигеллы, сальмонеллы, *E. coli*, *St. aureus* и др.) и паразитарными агентами (*Cryptosporidium parvum*, *Cystoisospora belli* и др.) [3—12].

У ВИЧ-инфицированных больных слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта является как входными воротами, так и местом клинических проявлений многих оппортунистических и не оппортунистических инфекций и опухолей. Ведущим симптомом при этой форме СПИДа является персистирующая или рецидивирующая диарея с прогрессирующим похуданием, обезвоживанием и интоксикацией [7, 9, 11]. Она встречается в 30—50% случаев у больных из развитых стран и в 90% у больных из развивающихся стран. Механизм развития диареи у больных СПИДом связан с атрофией ворсинок слизистой кишечника и повышенной проницаемостью кишечной стенки. Повышенная проницаемость кишечной стенки приводит к проникновению через нее антигенов и усилению выброса различных медиаторов воспаления. Эти нарушения могут быть связаны как с иммунологическими изменениями лимфоцитов *lamina*

propria, вызываемыми ВИЧ, так и развиваться при инфекционном процессе в кишечнике.

Все дети младшего возраста уязвимы к острым кишечным инфекциям, но дети, живущие с ВИЧ, в большей степени страдают от диареи, так как инфицированы более широким спектром возбудителей и имеют более тяжелые проявления инфекции [7, 9, 13]. Диарея является основным предиктором ВИЧ у детей. Тяжесть диареи широко варьирует в зависимости от потерь жидкости, особую значимость имеет аккуратность оценки степени дегидратации у ребенка. Также среди показателей тяжести диарейного заболевания — наличие примеси крови в стуле.

Целью нашего исследования явился сравнительный анализ клиники и течения острых диарей у детей при ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования дети до 18 лет были разделены на две группы: основную группу составил 261 ВИЧ-инфицированный ребенок с острой диареей, группу сравнения — 247 детей без ВИЧ-инфекции только с инфекционной диареей. Клиническая стадия ВИЧ-инфекции у детей устанавливалась в соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции согласно Национальному клиническому протоколу «Национального клинического отчета об организации и осуществлении медицинской помощи лицам с подтвержденным ВИЧ-статусом» № 206 от 19.08.2021 г. Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, стадия и фаза заболевания устанавливается только на основании клинических проявлений — по наличию и значимости вторичных заболеваний. Уровень вирусной нагрузки (ВН) или CD4 не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания. Диагноз «Острая диарея» был выставлен на основании существующего приказа № 122 от 25.03.2015 г. Министерства здравоохранения Республики Узбекистан «О совершенствовании мероприятий по борьбе с брюшным тифом, паратифами, сальмонеллезом и острыми кишечными заболеваниями».

Для определения тяжести и выраженности острой инфекционной диареи у детей оценивалась степень дегидратации (критерии ВОЗ), суточное количество и продолжительность диареи, а также форма, консистенция, запах, цвет стула, наличие патологических примесей. Диагноз устанавливался на основании жалоб больного, клинических, антропометрических, серологических, бактериологических, иммунологических, вирусологических и инструментальных исследований.

Подготовка к статистическому анализу включала изучение типов анализируемых переменных (учетных признаков), вида распределения каждого признака и формулировку задачи. На втором этапе осуществляли выбор конкретного статистического метода в зависимости от трех основных факторов, изученных на первом этапе: типа анализируемых учетных признаков; характера распределения анализируемых признаков; числа

и типа изучаемых выборок (зависимые или независимые). Анализ вида распределения признака осуществляли с использованием программы Microsoft Excel. Критериями нормального распределения были следующие параметры: среднее значение, мода и медиана признака примерно равны; около 68% значений признака находится в интервале $M \pm \sigma$, 95% в интервале $M \pm 2\sigma$, 99% в интервале $M \pm 3\sigma$. Нормальное распределение признака симметрично относительно своего значения. Поскольку более 80% анализируемых количественных признаков были нормально распределенными, в основу статистического анализа были положены методы параметрической статистики.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F — критерий Фишера). Для оценки статистической значимости рассчитанных критериев использовались показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости (P). За статистически значимые изменения приняты четыре основных уровня значимости: высокий — $P < 0,001$, средний — $P < 0,010$, низкий (предельный) — $P < 0,050$, незначимый (недостовверный) — $P > 0,050$.

Результаты и их обсуждение

Среди 261 ВИЧ-инфицированного ребенка у 7 (2,7%) была диагностирована ВИЧ-инфекция I стадии, у 104 (39,8%) детей — II стадии, у 122 (46,7%) детей — III стадии и у 28 (10,7%) детей — IV стадии, т.е. у большинства детей (86,5%) была II или III стадия ВИЧ-инфекции. Возрастное распределение ВИЧ-инфицированных детей было следующим: дети до 1 года — 22 (8,2%), 1–3 года — 38 (14,6%), 3–7 лет — 60 (23,0%), 7–14 лет — 83 (31,8%) и в возрасте 14–18 лет — 58 (22,2%), т.е. большинство наблюдаемых детей (77%) с ВИЧ-инфекцией было в возрасте старше 3 лет. Возрастное распределение детей группы сравнения: дети до 1 года — 71 (28,7%), 1–3 года — 62 (25,1%), 3–7 лет — 53 (21,5%), 7–14 лет — 35 (14,2%) и в возрасте 14–18 лет — 26 (10,5%), т.е. больше половины детей (53,8%) были в возрасте до 3 лет.

Признаки дегидратации отмечались в 70,5% у больных основной группы против 50,6% — в группе сравнения. Отсутствие признаков обезвоживания в группе сравнения отмечалось в 1,7 раза чаще, чем в основной (49,4% и 29,5% случаев соответственно, $P < 0,05$).

Таблица 1. Степень обезвоживания при острой инфекционной диарее у детей с ВИЧ-инфекцией
Table 1. Degree of dehydration in acute infectious diarrhea in children with HIV infection

| Степень обезвоживания | Основная группа, n = 261 | | Группа сравнения, n = 247 | | P |
|------------------------------------|--------------------------|------|---------------------------|------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Отсутствие признаков обезвоживания | 77 | 29,5 | 122 | 49,4 | < 0,05 |
| Умеренная степень обезвоживания | 135 | 51,7 | 107 | 43,3 | > 0,05 |
| Тяжелая степень обезвоживания | 49 | 18,8 | 18 | 7,3 | < 0,05 |

Таблица 2. Суточное количество эпизодов диареи у детей с ВИЧ-инфекцией
Table 2. Daily episodes of diarrhea in children with HIV infection

| Суточное количество эпизодов диареи | Основная группа, n = 261 | | Группа сравнения, n = 247 | | P |
|-------------------------------------|--------------------------|------|---------------------------|------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| До 10 раз | 28 | 10,7 | 81 | 32,8 | < 0,05 |
| 10–15 раз | 134 | 51,3 | 123 | 49,8 | > 0,05 |
| Более 15 раз | 99 | 37,9 | 43 | 17,4 | < 0,05 |

Таблица 3. Продолжительность диареи у детей с ВИЧ-инфекцией (в днях)
Table 3. Duration of diarrhea in children with HIV infection (in days)

| Продолжительность диареи | Основная группа, n = 261 | | Группа сравнения, n = 247 | | P |
|--------------------------|--------------------------|------|---------------------------|------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| До 5 дней | 83 | 31,8 | 152 | 61,5 | < 0,05 |
| 6–9 дней | 147 | 56,3 | 81 | 32,8 | < 0,05 |
| 10–14 дней | 31 | 11,9 | 14 | 5,7 | < 0,05 |

У больных детей основной группы чаще встречалась дегидратация средней степени, но достоверных различий с группой сравнения не выявлено ($P > 0,05$). Напротив, тяжелая степень обезвоживания отмечалась в 2,6 раз достоверно чаще в основной группе больных, чем в группе сравнения (18,8% и 7,3% случаев соответственно, $P < 0,05$) (табл. 1).

Диарея с частотой до 10 раз в сутки регистрировалась в 3,1 раза чаще в группе сравнения (32,8% и 10,7% случаев соответственно, $p < 0,05$). Почти у половины больных обеих групп суточное количество эпизодов диареи составляло 10–15 раз (51,3% и 49,8% соответственно). Однако диарея с частотой более 15 раз в сутки выявлялась в основной группе в 2,2 раза чаще, чем в группе сравнения (37,9% и 17,4% случаев соответственно, $P < 0,05$) (табл. 2).

Небольшая продолжительность диареи до 5 дней почти в 2 раза чаще встречалась у больных группы сравнения (61,5% и 31,8% случаев соответственно, $P < 0,05$).

Напротив, более длительная диарея достоверно чаще наблюдалась у детей основной группы (6–9 дней — в 56,3% и 32,8% случаев соответственно, в 1,7 раз чаще, $P < 0,05$; 10–14 дней — в 11,9% и 5,7% случаев соответственно, в 2 раза чаще, $P < 0,05$) (табл. 3).

У 82,4% детей в основной группе и у 66,8% детей группы сравнения стул был обильным ($P > 0,05$). Малое количество фекалий наблюдалось в 1,9 раз чаще в группе сравнения (33,2% и 17,6% случаев соответственно, $P < 0,05$).

Обнаружение патологических примесей в кале в виде слизи отмечено во всех случаях у детей основной группы и в 95,5% — группы сравнения ($P > 0,05$). Достоверно чаще у детей основной группы выявлялась примесь крови в кале — в 3,0 раза чаще, чем в группе сравнения (чаще (37,5% и 12,6% случаев соответственно, $P < 0,05$), а обнаружение гноя — в 2,6 раза чаще (59,8% и 23,1% случаев соответственно, $P < 0,05$) (табл. 4). У детей основной группы фекалии с зелено-

Таблица 4. Патологические примеси в кале при диарее у детей с ВИЧ-инфекцией
Table 4. Pathological impurities in the feces with diarrhea in children with HIV infection

| Патологические примеси в кале | Основная группа, n = 261 | | Группа сравнения, n = 247 | | P |
|-------------------------------|--------------------------|-------|---------------------------|------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Слизь | 261 | 100,0 | 236 | 95,5 | > 0,05 |
| Кровь | 98 | 37,5 | 31 | 12,6 | < 0,05 |
| Гной | 156 | 59,8 | 57 | 23,1 | < 0,05 |

Таблица 5. Консистенция кала при диарее у детей с ВИЧ-инфекцией
Table 5. Fecal consistency in diarrhea in children with HIV infection

| Консистенция кала | Основная группа, n = 261 | | Группа сравнения, n = 247 | | P |
|-------------------|--------------------------|------|---------------------------|------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Водянистый | 103 | 39,5 | 64 | 25,9 | < 0,05 |
| Жидкий | 112 | 42,9 | 97 | 39,3 | > 0,05 |
| Кашицеобразный | 46 | 17,6 | 86 | 34,8 | < 0,05 |

Таблица 6. Запах кала при диарее у детей с ВИЧ-инфекцией
Table 6. Fecal odor associated with diarrhea in children with HIV infection

| Запах кала | Основная группа, n = 261 | | Группа сравнения, n = 247 | | P |
|------------|--------------------------|------|---------------------------|------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | |
| Зловонный | 118 | 45,2 | 72 | 29,1 | < 0,05 |
| Без запаха | 37 | 14,2 | 94 | 38,1 | < 0,05 |
| Кислый | 106 | 40,6 | 81 | 32,8 | > 0,05 |

ватым оттенком регистрировались в 1,6 раза чаще, чем в группе сравнения (58,6% и 37,2% случаев соответственно, $P < 0,05$), а золотисто-желтая окраска кала, наоборот, встречалась в 2,8 раза реже в основной группе (17,2% и 47,8% случаев соответственно, $P < 0,05$).

Водянистый стул выявлялся у детей основной группы в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения (39,5% и 25,9% случаев соответственно, $P < 0,05$), а кашицеобразный стул, напротив, в 2,0 раза реже у детей основной группы (17,6% и 34,8% случаев соответственно, $P < 0,05$) (табл. 5).

У детей основной группы в 1,5 раза чаще определялся зловонный запах кала (в 45,2% и 29,1% случаев соответственно, $P < 0,05$), а без запаха, наоборот, определялся в 2,7 раза чаще в группе сравнения (38,1% и 14,2% случаев соответственно, $P < 0,05$). Различия между частотой встречаемости кислого запаха стула в группах были недостоверны ($P > 0,05$).

Заключение

Таким образом, мы проанализировали клинические особенности острых инфекционных диарей в группе больных с ВИЧ-инфекцией в сравнении с группой больных острыми диареями без ВИЧ-инфекции. При проведении работы стало очевидным, что какого-то одного, «самого важного» симптома не существует, а вот комбинацию нескольких признаков выделить вполне возможно.

Большинство наблюдаемых детей (77%) с ВИЧ-инфекцией было в возрасте старше 3 лет, а в группе сравнения больше половины детей (53,8%) были в возрасте до 3 лет, что согласуется с литературными данными о том, что чаще острые кишечные инфекции встречаются в данном возрасте [2, 10]. В 86,5% случаев была II или III стадия ВИЧ-инфекции.

У детей основной группы с ВИЧ-инфекцией диарея протекает более длительно и тяжелее. В 70,5% случаев у детей основной группы и в 50,6% у детей группы срав-

нения выявлены признаки дегидратации, но тяжелая степень дегидратации в 2,6 раз достоверно чаще отмечалась у детей основной группы с ВИЧ-инфекцией (18,8% и 7,3% случаев соответственно, $P < 0,05$). На степень обезвоживания влияли количество эпизодов диареи в сутки и ее продолжительность. Более длительная диарея достоверно чаще наблюдалась у детей основной группы, продолжительностью 6–9 дней — в 1,7 раз чаще (56,3% и 32,8% случаев соответственно, $P < 0,05$), а продолжительностью 10–14 дней — в 2 раза чаще (11,9% и 5,7% случаев соответственно, $P < 0,05$). Диарея с частотой более 15 раз в сутки выявлялась в 2,2 раза чаще также в основной группе, чем в группе сравнения (37,9% и 17,4% случаев соответственно, $P < 0,05$). У детей основной группы в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения выявлялся водянистый стул (39,5% и 25,9% случаев соответственно, $P < 0,05$), зловонный запах кала (в 45,2% и 29,1% случаев соответственно, $P < 0,05$) и зеленоватый оттенок (58,6% и 37,2% случаев соответственно, $P < 0,05$).

Достоверно чаще у детей основной группы выявлялись патологические воспалительные примеси в кале в виде крови — в 3,0 раза чаще, чем в группе сравнения (37,5% и 12,6% случаев соответственно, $P < 0,05$), и гноя — в 2,6 раза чаще (59,8% и 23,1% случаев соответственно, $P < 0,05$).

Таким образом, нами выявлены достоверные различия диареи у детей с ВИЧ-инфекцией по следующим признакам — наличие дегидратации и ее тяжесть, частота эпизодов диареи в сутки более 15 раз и ее длительность более 6 дней, водянистый характер стула, зловонный запах кала, зеленый цвет и наличие патологических примесей в виде крови и гноя.

Литература/References:

1. United Nations inter-agency group for child mortality estimation. Levels and Trends in Child Mortality. United Nations: Joint WHO, UNICEF, World Bank Group, UN-DESA Population Division Report; 2015.
2. World Gastroenterology Organization (2012). *Acute diarrhea in adults and children: a global perspective*. (Milwaukee, WI, USA: World Gastroenterology Publication;) 53202–3823.
3. Кубрак Д.Н., И.Б. Акинфиев, И.В. Шестакова, И.П. Балмасова. Проблема поздней диагностики ВИЧ-инфекции в условиях ухудшающейся эпидемической ситуации: Материалы X научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии», Краснодар, 2015:120–122. [Kubrak D.N., I.B. Akinfiev, I.V. Shestakova, I.P. Balmasova. The problem of late diagnosis of HIV infection in a worsening epidemic situation: Participation «Actual issues of infectious pathology», Краснодар, 2015:120–122. (In Russ.)]
4. Умбетова К.Т., Корогодская Е.Г., Белая О.Ф., Юдина Ю.В., Волчкова Е.В. Клинические особенности ВИЧ-инфекции на стадии вторичных заболеваний при выявлении маркера Шига токсина: Сборник материалов IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 2017:287. [Umbetova K.T., Korogodskaya E.G., Belaya O.F., Yudina Yu.V., Volchkova E.V. Clinical features of HIV infection at the stage of secondary diseases when the Shiga toxin marker is detected: Collection of materials of the IX Annual All-Russian Congress on infectious diseases with international participation. Moscow, 2017: 287. (In Russ.)]
5. Alexander K C Leung, Amy A M Leung, Alex H C Wong, Kam L Hon. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review 2019; 13(1):38–48.
6. Hien B., Scheutz F, Cam P.D., Serichantalergs O., Huong T.T., Thu T.M., et al. Diarrhoeagenic *Escherichia coli* and *Shigella* strains isolated from children in a hospital case-control study in Hanoi, Vietnam. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46:996–1004. doi: 10.1128/JCM.01219-07.
7. Kafulafula G., Hoover D.R., Taha T.E., et al. Frequency of gastroenteritis and gastroenteritis-associated mortality with early weaning in HIV-1-uninfected children born to HIV-infected women in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53:6–13.
8. Ogunlesi T., Okeniyi J., Oseni S., Oyelami O., Njokanma F., Dedeke O. Parasitic aetiology of childhood diarrhoea. *Indian J. Paediatrics.* 2006; 73:1–5. doi: 10.1007/BF02763049.
9. Kamenju P., E. Liu, E. Hertzmark, D. Spiegelman, R.R. Kisenge, R. Kupka, S. Aboud, K.P. Manji, C. Duggan, W.W. Fawzi Complementary Feeding and Diarrhea and Respiratory Infection Among HIV-exposed Tanzanian Infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017; 74(3):265–272. doi:10.1097/QAI.00000000000012482017
10. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Соколова Н.Б., Сахарова А.А., Крылатова Н.И., Галеева Е.В., Корсунский А.А., Кащенко О.А. Бактериальные диареи у госпитализированных детей. *Детские инфекции.* 2019; 18(4):12–18. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-12-18> [Molochkova O.V., Kovalev O.B., Shamsheva O.V., Sokolova N.V., Sakharova A.A., Krylatova N.I., Galeeva E.V., Korsunsky A.A., Kashchenko O.A. Bacterial diarrhea in hospitalized children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2019; 18(4):12–18. (In Russ.)]
11. Samie A., Obi C.L., Dillingham R., Pinkerton R.C., Guerrant R.L. Enteroggregative *Escherichia coli* in Venda, south Africa: distribution of virulence-related genes by multiplex polymerase chain reaction in stool samples of human immunodeficiencyvirus (HIV)-positive and HIV-negative individuals and primary school children. *Am. J. Trop. Med. Hygiene.* 2007; 77:142–150. doi: 10.4269/ajtmh.2007.77.142
12. Sunnotel O., Lowery C.J., Moore J.E., Dooley J.S.G., Xiao L., Millar B.C. Cryptosporidium. *Letter Appl. Microbiol.* 2006; 43:7–16. doi: 10.1111/j.1472–765X.2006.01936
13. Tiruneh C.M., Emiru T.D., Tibebe N.S., Abate M.W., Nigat A.B., Bantie B., et al. Underweight and its associated factors among pediatrics attending HIV care in south gondar zone public health facilities, Northwest ethiopi. *BMC Pediatr.* 2022; 22(575):1–6. doi: 10.1186/s12887-022-03630-6

Статья поступила 04.03.2023

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 эпидемической и эпизоотической ситуации по рабической инфекции в Донецкой Народной Республике

В. А. МЕЛЬНИК¹, Е. И. БЕСЕДИНА¹, К. В. МЕЛЬНИК¹,
Ю. А. ЛЫГИНА¹, О. А. БОЯР¹, Л. В. СКРИПКА²

¹Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького МЗ РФ, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

²Республиканский центр санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

Цель: анализ эпидемической и эпизоотической ситуаций по рабической инфекции на территории Донецкой Народной Республики и оценка уровня эпидемической угрозы по этой инфекции на 2023 г. Материалы и методы: Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ эпидемической и эпизоотической ситуации по рабической инфекции по материалам отделения особо опасных инфекций Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики за последние 8 лет.

Результаты: За период с 2015 по март 2023 гг. в Донецкой Народной Республике было зарегистрировано 4 случая рабической инфекции у людей (в 2016 г., 2021 г., 2022 г.), которые завершились летальным исходом в связи с несвоевременным обращением укушенных за специализированной помощью. Эпизоотическая ситуация по рабической инфекции за исследуемый промежуток времени оставалась неблагоприятной. Эта инфекция была подтверждена лабораторно у животных: в 2015 г. — в 33 случаях, в 2016 г. — в 50 случаях, в 2017 г. — в 50 случаях, в 2018 г. — в 42 случаях, в 2019 г. — в 56 случаях, в 2020 г. — в 44 случаях, в 2021 г. — в 33 случаях, в 2022 г. — в 32 случаях.

Ключевые слова: рабическая инфекция, дети, взрослые, летальный исход, эпидемиологический надзор

Peculiarities of the epidemic and epizootic situation of rabies infection in the Donetsk People's Republic

V. A. Melnik¹, E. I. Besedina¹, K. V. Melnik¹, Yu. A. Lygina¹,
O. A. Boyar¹, L. V. Skripka²

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

²Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

Purpose: analysis of the epidemic situation of rabies infection in the territory of the Donetsk People's Republic and assessment of the level of epidemic threat for this infection for 2023. Materials and methods: A retrospective epidemiological analysis of the epidemic and epizootic situation of rabies infection was carried out based on the materials of the Department of Especially Dangerous Infections Republican Center for Sanitary and Epidemiological Surveillance of the State Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic for the last 8 years. Results: For the period from 2015 to March 2023 in the Donetsk People's Republic, 4 cases of rabies infection in people were registered (in 2016, 2021, 2022), which ended in death due to the untimely appeal of those bitten for specialized medical help. The epizootic situation for rabies infection remained unfavorable for the studied period of time. This infection has been laboratory confirmed in animals: 2015 — in 33 cases, 2016 — in 50 cases, 2017 — in 50 cases, 2018 — in 42 cases, 2019 — in 56 cases, 2020 — in 44 cases, 2021 — in 33 cases, 2022 — in 32 cases.

Keywords: rabies infection, children, adults, death, epidemiological surveillance

Для цитирования: Мельник В.А., Беседина Е.И., Мельник К.В., Лыгина Ю.А., Бояр О.А., Скрипка Л.В. Особенности эпидемической и эпизоотической ситуации по рабической инфекции в Донецкой Народной Республике. Детские инфекции. 2023; 22(2):39-42. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-39-42

For citation: Melnik V.A., Besedina E.I., Melnik K.V., Lygina Yu.A., Boyar O.A., Skripka L.V. Peculiarities of the epidemic and epizootic situation of rabies infection in the Donetsk People's Republic. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):39-42. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-39-42

Информация об авторах:

Мельник Вадим Анатольевич (Melnik V.), к.м.н., доцент кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького МЗ РФ; vamelnik@lenta.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3253-1917>

Беседина Елена Ивановна (Besedina E.), к.м.н., доцент, заведующий кафедрой организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького МЗ РФ; elbes@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

Мельник Ксения Вадимовна (Melnik K.), студентка 5 курса 1-го лечебного факультета, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького МЗ РФ; mks1301@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3004-5344>

Лыгина Юлия Андреевна (Lygina Yu.), ассистент кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького МЗ РФ; alikora21@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2909-0682>

Бояр Ольга Александровна (Boyar O.), ассистент кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького МЗ РФ; boyar.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8479-3105>

Скрипка Лилия Владимировна (Skripka L.), заведующая отделом особо опасных инфекций Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы МЗ Донецкой Народной Республики; skripka.lili@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1177-9245>

Рабическая инфекция (РИ) или бешенство является причиной смерти многих десятков тысяч людей и более 1 млн. животных в мире ежегодно [1, 2]. Вследствие успешного проведения профилактических мероприятий ветеринарной службой в ряде стран Европы и Российской Федерации (РФ) к 2012 году наметилась тенденция к улучшению эпизоотической ситуации по РИ в целом, но на отдельных территориях ограничить ее распространение так и не удалось [3, 4, 5]. Это привело к тому, что в настоящее время на территории РФ (в т.ч. — в Донецкой Народной Республике (ДНР), Украины и ряда других стран Европы эпизоотическая ситуация по РИ усложнилась. В первую очередь, это связано с активацией аутохтонных эпизоотических очагов и формированием новых антропоургических очагов РИ. С увеличением числа зараженных бешенством животных на территории страны, увеличивалось и число людей, укушенных ими [6, 7, 8]. В 2020—2022 гг. на территории РФ вновь начали регистрироваться случаи смерти от РИ людей, укушенных больными животными. Всего на территории РФ (без учета ДНР) в 2020—2022 гг. было зарегистрировано 8 летальных исходов от РИ, на территории ДНР — 3 случая смерти (1 ребенок и 2 взрослых), последний пострадавший был укушен домашним котом в декабре 2022 г.

В историческом плане интересно исследование Гажиева В.В. и соавт., 2003, согласно которому сохранились лишь единичные упоминания о случаях РИ, имевших место в Донбассе в начале XIX века [7]. Особенности этой болезни со 100% летальностью привели к тому, что разноплановая, хотя и неполная, информация о ней сохранилась в литературных источниках и прослеживалась вплоть до современного времени. Часть архивов погибла в годы Великой Отечественной войны. В настоящее время доступны официальные данные о заболеваемости РИ населения Донецкой области, начиная с 1945 г. [7].

В Донбассе в отношении РИ сочеталось наличие «дикого» (природно-очагового) и «городского» (антропоургического) бешенства. Самые высокие показатели заболеваемости людей РИ пришлись на 1945—1954 гг.: в 1950 г. — 62 случаев, в 1951 г. — 41 случаев, в 1952 г. — 57 случаев, в 1953 г. — 40 случаев и в 1954 г. — 28 случаев. В этот период отмечалась высокая степень пораженности бешенством диких плотоядных животных (волки, лисицы, собаки) и домашних животных (собаки, кошки, крупный рогатый скот, лошади). В результате проведения длительных и трудоемких комплексных мероприятий по контролю за РИ эпидемическая и эпизоотическая ситуация по ней в Донецкой области изменилась в лучшую сторону [7].

Начиная с 70-х годов прошлого века и вплоть до распада СССР, природные очаги РИ в Донбассе акти-

визировались благодаря росту популяции красных лисиц. «Городское» бешенство в указанный период сохранилось преимущественно за счет кошек. РИ у человека в этот период регистрировалась редко — 1 случай за несколько лет. Последний случай РИ у человека в Донецкой области был зарегистрирован в 1966 г. в Волновском районе. После этого случая РИ у человека в регионе не регистрировалась в течение 25 лет [7].

В настоящее время эпидемическая и эпизоотическая обстановки по РИ в ДНР, несмотря на проведение ряда эффективных мероприятий (иммунизация диких и домашних животных), на протяжении последних лет остаются напряженными. Эпизоотический процесс РИ у животных приобрел четкий «урбанистический» характер за счет включения в эпизоотию бродячих собак и кошек, число которых возрастает на фоне проводящихся в Республике военных действий [6, 8].

Цель — проанализировать эпидемическую и эпизоотическую ситуации по РИ на территории ДНР и оценить уровень эпидемической угрозы по этой инфекции на 2023 г.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно была проанализирована эпидемическая и эпизоотическая ситуация по РИ по материалам отделения особо опасных инфекций Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора государственной санитарно-эпидемиологической службы Министерства здравоохранения ДНР за 8 лет.

Результаты и их обсуждение

На протяжении 8-летнего периода наблюдения за РИ на территории ДНР отмечался изначально высокий уровень обращения в лечебно-профилактические учреждения за антирабической помощью среди лиц, укушенных дикими и домашними животными.

За период с 2015 по 2022 гг. в ДНР было зарегистрировано 4 случая РИ у людей (по 1 случаю в 2016 г. и 2021 г., 2 случая в 2022 г.), которые завершились летальным исходом. Все умершие обратились за медицинской помощью не своевременно, при появлении первых симптомов болезни.

Эпизоотическая ситуация в ДНР по РИ среди животных на протяжении 2015 — 2022 гг. оставалась неблагополучной. Среди животных лабораторно РИ была подтверждена: в 2015 г. в 33 случаях, в 2016 г. — в 50 случаях, в 2017 г. — в 50 случаях, в 2018 г. — в 42 случаях, в 2019 г. — в 56 случаях, в 2020 г. — в 44 случаях. В 2021 г. в ДНР было зарегистрировано 33 лабораторно подтвержденных случая заболевания РИ у животных, в эпизоотический процесс были вовлечены 10 регионов. В 2022 г. в ДНР было зарегистрировано 32 лабораторно подтвержденных случая заболевания РИ у животных,

в эпизоотический процесс были вовлечены уже 14 регионов.

Передача возбудителя от инфицированных РИ домашних животных (собаки, коты, крупный и мелкий рогатый скот) за эти годы составила 90–95% от всех случаев. Были зарегистрированы случаи заболеваний РИ среди летучих мышей: 1 случай в 2016 г. и 2 случая в 2018 г.

В 2016 г. в лечебные учреждения ДНР по поводу укусов животными обратились 4688 человек, показатель обращаемости (ПО) составил 200,3 на 100 тыс. населения. В 2017 г. за медицинской помощью обратилось 3614 человек, ПО — 156,3 на 100 тыс. населения. В 2018 г. зарегистрировано 4433 случая укусов людей животными, ПО — 191,7 на 100 тыс. населения (вырос в сравнении с 2017 г. на 22,6 %). В 2019 г. по поводу укусов обратился 4671 человек, ПО — 203,7 на 100 тыс. населения (вырос на 6,3 % по сравнению с 2018 г.) [8–10]. В 2021 г. ПО составил 145,8 на 100 тыс. населения, в 2022 г. — 162,3 на 100 тыс. населения (вырос в сравнении с 2021 г. на 14,5%).

В декабре 2021 г. в Червонгвардейском районе г. Макеевки был зарегистрирован случай заболевания РИ с летальным исходом у ребенка, повреждения которому были нанесены бродячей собакой. За медицинской помощью в учреждение здравоохранения родители обратились уже только после появления симптомов заболевания. Остальные два ребенка из этого очага получили антирабическую помощь своевременно и остались живы.

В начале декабря 2022 г. в г. Дебальцево домашним котом неспровоцированно были укушены мужчина 1977 г. рождения за палец правой кисти и женщина 1980 г. рождения за правую голень (через одежду). Хозяин убил кота и самостоятельно его захоронил. За медицинской помощью супруги не обращались. В марте 2023 г. уже с клиническими проявлениями гидрофобии больной был госпитализирован в инфекционный стационар и на следующий день умер. Его жена получает в течение 2-х недель необходимое антирабическое лечение. Клинических проявлений РИ на момент написания статьи у нее нет. Проводится дальнейшее эпидемиологическое расследование.

Эпизоотическая ситуация в ДНР по РИ среди животных ежегодно оценивалась как неблагоприятная. Это, в первую очередь, связывалось с тем, что в природе вирус бешенства сохраняется в основном среди животных семейства собачьих — волков, лис, шакалов, енотовидных собак. Последнее обстоятельство определяет характер планируемых и проводимых противоэпизоотических и противозoonических мероприятий в отношении РИ, которые, зачастую, были затруднены из-за ведущихся в регионе военных действий [6, 8].

К сожалению, на протяжении ряда лет в ДНР недостаточно проводится борьба с источниками РИ среди как диких, так и домашних животных. Очень сложно решается вопрос по сокращению численности бродячих животных. В результате борьба с РИ заключается толь-

ко в проведении иммунизации людей по эпидемическим показаниям дорогостоящими реактогенными препаратами, которые учреждения здравоохранения должны приобретать самостоятельно за бюджетные средства. Ежегодно расходы здравоохранения ДНР на антирабические препараты составляют до 10 млн. рублей.

В 2021 г. за антирабической помощью в учреждения здравоохранения ДНР обратились 3663 человека (показатель 162,3 на 100 тыс. населения), что ниже на 2,4% за аналогичный период 2020 г. Выше среднего по ДНР регистрировалась обращаемость в гг. Докучаевск, Горловка, Енакиево, Ждановка, Макеевка, Снежное, Торез, Харцызск, Шахтерск, в Ясиноватском и Тельмановском районах (от 177,4 до 277,8 на 100 тыс. населения).

Экстренная иммунизация (ЭИ) от РИ назначалась своевременно всем обратившимся за медицинской помощью. Так, в 2016 г. назначение ЭИ потребовалось 872 укушенным, что составило 18,6%, самовольно прекратили лечение 58 человек (6,7%). В 2017 г. ЭИ была назначена 563 укушенным, что составило 15,6%, самовольно прекратили лечение — 80 человек (14,2%). В 2018 г. ЭИ была назначена 1383 пострадавшим (31,2%), самовольно прекратили лечение 33 укушенных (2,4%). В 2019 г. ЭИ назначена 1862 лицам из числа обратившихся (39,8%), 172 человека прошли комбинированные курсы вакцинации, самовольно прекратили лечение 5,1% обратившихся.

Курс ЭИ в 2021 г. назначался в 39,5% (1450 человек) случаев от числа обратившихся пострадавших от укусов и оцарапываний животными, в 2020 г. — 37,5% (1416 человек). Выше республиканского показателя ЭИ назначалась в гг. Донецк, Горловка, Ждановка, Кировское, Снежное, Торез, Харцызск, в Тельмановском и Шахтерском районах (от 38,0% до 61,5%). На ЭИ в этом году было израсходовано 5992 дозы антирабической вакцины и 2566 мл антирабического иммуноглобулина (в 2020 г. — 6072 дозы вакцины, 2703 мл антирабического иммуноглобулина).

На ЭИ за 2022 г. было использовано 9261 доза антирабической вакцины и 2880 мл антирабического иммуноглобулина (за 2021 г. — 5992 дозы антирабической вакцины и 2566 мл антирабического иммуноглобулина). Всего в ДНР на антирабическую вакцину и антирабический иммуноглобулин в 2022 г. было израсходовано более 10 млн. рублей. При этом ущерб, связанный с нанесением повреждений людям, остается значительно более высоким за счет лечения укушенных ран (перевязочный материал, проведение антибиотикотерапии, эксплуатация коежного фонда учреждений здравоохранения, социальные выплаты по листам нетрудоспособности).

С целью предотвращения заболевания РИ у человека мероприятия по борьбе с ней должны быть направлены на основной резервуар бешенства в дикой природе, сокращение численности бродячих животных, создание охвата вакцинацией против этой инфекции более 80% домашних кошек и собак. В настоящее время выполне-

ние этой задачи осложнено из-за военной ситуации в ДНР и отсутствия соответствующей законодательной базы.

Заключение

В настоящее время в ДНР эпидемическая и эпизоотическая ситуация по РИ продолжает оставаться напряженной. Увеличивается количество бездомных собак, растет количество случаев лабораторно подтвержденного бешенства у животных. Медицинские учреждения, предоставляющие помощь против РИ населению, не обеспечиваются достаточным количеством вакцины против этой инфекции и антирабического иммуноглобулина. Большая часть этих препаратов доставляется в ДНР в виде гуманитарной помощи.

Учитывая сложности в регулировании численности диких плотоядных и бездомных животных, недостаточный охват вакцинацией против РИ домашних и диких плотоядных животных, с учетом проведения на должном уровне противоэпидемических мероприятий в очагах пострадавших от укусов животных, а также недостаточное информирование населения по вопросам профилактики бешенства, эпидемиологический прогноз по этой инфекции на 2023 г. следует считать неблагоприятным.

Литература/ References:

1. Марчукова А. А., Веневцева Н.В., Пятницина С.И. Бешенство. Пути передачи и меры профилактики. Молодежный инновационный вестник. 2018; 7(S1): 346–347. [Marchukova A.A., Venevceva N.V., Pyatnicina S.I. Rabies. Transmission routes and prevention measures. *Molodezhnyj innovacionnyj vestnik*. 2018; 7(S1):346–347. (In Russ).]
2. Валева Д. Х. Бешенство: история, эпидемиология, патогенез и современные методы диагностики антител к вирусу бешенства. *Colloquium-Journal*. 2019; 13–3 (37): 74–79. [Valeeva D. H. Rabies: History, Epidemiology, Pathogenesis and Current Diagnostic Methods for Rabies Virus Antibodies. *Colloquium-Journal*. 2019; 13–3 (37):74–79. (In Russ).]
3. Петров К.С., Шерхова Д.З., Шерхова Д.З. Бешенство: отличительные особенности течения у детей, диагностика, профилактика (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2020; 5(295): 46–48. [Petrov K.S., Sherhova D.Z., Sherhova D.Z. Rabies: distinguishing features of the course in children, diagnosis, prevention (literature review). *Molodaj uchenyj*. 2020; 5(295):46–48. (In Russ).]
4. Скворцов В.В., Мирзоян С.К., Кулинич А.В., Морозов Е.А. Бешенство: этиология, диагностика, профилактика. *Терапевт*. 2018; 5:59–64. [Skvorcov V.V., Mirzoyan S.K., Kulinich A.V., Morozov E.A. Rabies: etiology, diagnosis, prevention. *Terapevt*. 2018; 5:59–64. (In Russ).]
5. Сулейманов Ф.И., Суйя Е.В., Шутенков А.Г. Бешенство у животных: распространенность и меры по профилактике заболевания в Псковской области. *Ветеринария сельскохозяйственных животных*. 2020; 4:49–55. [Sulejmanov F.I., Sujya E.V., Shutenkov A.G. Rabies in animals: prevalence and prevention measures in the Pskov region. *Veterinariya sel'skohozyajstvennyh zhivotnyh*. 2020; 4:49–55. (In Russ).]
6. Мельник В.А., Мельник А.В., Лыгина Ю.А., Мельник К.В. и др. Итоги многолетнего мониторинга за эпизоотической и эпидемической ситуацией по бешенству на территории Донецкой Народной Республики. *Детские инфекции*. 2022; 21(2S):58–59. [Melnik V.A., Melnik A.V., Lygina Yu.A., Melnik K.V. i dr. Results of long-term monitoring of the epizootic and epidemic situation in rabies in the territory of the Donetsk People's Republic. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(2S): 58–59. (In Russ)]
7. Гагиев В.В., Денисенко В.И., Белаш А.И. Зоонозные инфекции в Донецкой области. Под общей ред. Гагиева В.В. Донецк: ООО «Лебедь»; 2003:35–60. [Gazhiev V.V., Denisenko V.I., Belash A.I. Zoonotic infections in Donetsk region. ed. Gazhiev V.V. Donetsk: LLC «Lebed'»; 2003: 35–60. (In Russ).]
8. Беседина Е.И., Мельник В.А., Каленчук Н.Л., Петренко Л.Е. и др. Особенности эпизоотической и эпидемической ситуации по бешенству в г. Донецке в 2015 году. Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса: Электронный сборник материалов 2-ой международной научно-практической конференции, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 26 мая 2016 г. Донецк; 2016:17–20. URL: https://portal.dnmu.ru/fileadmin/EDITDATA/bibl/innovacionnye_perspektivy_zdravoohraneniya_Donbassa2.pdf (дата обращения : 10.03.2023) [Besedina E.I., Melnik V.A., Kalenchuk N.L., Petrenko L.E. i dr. Features of the epizootic and epidemic situation for rabies in Donetsk in 2015. *Innovacionnye perspektivy zdravoohraneniya Donbassa: Elektronnyj sbornik materialov 2-oj mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, Doneckij nacional'nyj medicinskij universitet im. M. Gor'kogo, 26 maya 2016 g. Doneck; 2016:17–20. (In Russ)]*

Статья поступила 30.12.2022

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.

Сочетанная инфекция COVID-19 с ОРВИ различной этиологии у детей: распространенность и особенности течения

Н. А. ДРАЧЕВА, Л. Н. МАЗАНКОВА

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России, Москва

Актуальность проблемы сочетанной инфекции COVID-19 с ОРВИ различной этиологии обусловлена высокой распространенностью респираторных инфекций в период эпидемии коронавирусной инфекции. Распространенность сочетанных инфекций COVID-19 с ОРВИ по данным литературы варьирует от 0,6 до 45%. Исследования, посвященные особенностям течения сочетанных инфекций COVID-19 с ОРВИ различной этиологии у детей, единичны, разнонаправлены и дискуссионны, что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: COVID-19, ОРВИ, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)

Combined infection of COVID-19 with ARI of various etiologies in children: prevalence and features of the course

N. A. Dracheva, L. N. Mazankova

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

The urgency of the problem of combined infection of COVID-19 with ARI of various etiologies is due to the high prevalence of respiratory infections during the epidemic of coronavirus infection. The prevalence of combined COVID-19 infections with ARI according to the literature varies from 0.6 to 45%. Studies devoted to the peculiarities of the course of combined COVID-19 infections with ARI of various etiologies in children are isolated, multidirectional and debatable, which requires further study of this problem.

Keywords: COVID-19, ARI, acute respiratory viral infections (ARVI)

Для цитирования: Драчева Н.А., Л.Н. Мазанкова. Сочетанная инфекция COVID-19 с ОРВИ различной этиологии у детей: распространенность и особенности течения. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):43-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-43-48

For citation: Dracheva N.A., L.N. Mazankova. Combined infection of COVID-19 with ARI of various etiologies in children: prevalence and features of the course. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):43-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-43-48

Информация об авторах:

Драчева Наталья Алексеевна (Dracheva N.), врач-педиатр, аспирант кафедры детских инфекционных болезней, РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия; tan1809@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-7557-2236>

Мазанкова Людмила Николаевна (Mazankova L., MD), д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО, ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой», гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, Москва; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Острые респираторные инфекции являются серьезной проблемой общественного здравоохранения и основной причиной заболеваемости и смертности детей во всем мире [1]. Определение этиологии заболевания у пациентов с респираторными симптомами остается сложной задачей, поскольку признаки и симптомы часто похожи между собой и не патогномичны для какого-либо одного вирусного заболевания [2]. Межвирусные взаимодействия влияют на эпидемиологию респираторных инфекций, однако воздействие респираторных вирусов на SARS-CoV-2 в настоящее время малоизучены [3]. Дискуссионным остается вопрос о возможном влиянии респираторных агентов на характер, тяжесть и исходы сочетанной инфекции COVID-19 у детей в возрастном аспекте, включая группы риска.

В России на данный момент имеются скудные данные по распространенности COVID-19 в сочетании с другими респираторными вирусами, которые сосредоточены на взрослых пациентах [4, 5]. В доступной литературе практически отсутствуют отечественные исследования о

типе и частоте сочетанных инфекций с бактериальными, грибковыми и/или респираторно-вирусными патогенами и связанных с ними клинических проявлений и исходов среди детей с COVID-19.

Большинство опубликованных зарубежных исследований были сосредоточены на описании коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с другими инфекционными агентами у взрослых пациентов, вместе с тем подобные данные в педиатрической популяции ограничены. Публикации (Китай, Индия, Финляндия, США и др.) по сочетанной COVID-19 с другими инфекционными возбудителями посвящены наблюдению пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции, которым требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В доступных обзорах литературы у пациентов с COVID-19 наиболее часто обнаруживались внутрибольничные инфекционные патогены, но в большинстве случаев дифференциальная диагностика проводилась между COVID-19 и гриппом в связи со схожестью клинической картины заболевания [6–8].

Распространенность сочетанной инфекции COVID-19, по данным литературы, варьирует от 0,6% до 45,0%, в структуре которых наибольший удельный вес занимали бактериальные агенты (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*) [9, 10]. Единичные исследования у взрослых и детей были посвящены сочетаниям COVID-19 с вирусными респираторными возбудителями (риновирус, энтеровирус, сезонный коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп, метапневмовирус и вирус гриппа тип А и В), где описаны в основном статистические данные по эпидемиологии, а клинические симптомы инфекции практически не освещены [11]. Nagun Agca с соавт. утверждает, что сочетание коронавирусной инфекции COVID-19 с различной инфекционной патологией, в том числе с ОРИ, у детей встречается в 28–69% случаев [12]. В единичных работах зарубежных авторов частота распространения сочетаний COVID-19 с другими инфекциями у больных с подтвержденным заболеванием, преимущественно у взрослых пациентов, может достигать 94,2% [13]. Ряд авторов указывают на часто обнаруживаемые респираторные и герпесвирусы, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, другие на сочетания COVID-19 и кори, ВИЧ-инфекции, туберкулеза [14–18]. Многие аспекты патогенеза и патоморфологии коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов.

По данным отечественных исследователей, у детей наиболее распространены клинические проявления COVID-19 в виде поражения верхних дыхательных путей (ВДП) с явлениями ринофарингита, ларинготрахеита, бронхита, что характерно и для острых респираторных инфекций различной этиологии, а дифференциальный диагноз без лабораторного подтверждения вызывает значительные трудности [19]. Есть мнение, что в детском возрасте инфекционные заболевания нередко протекают в виде сочетаний, обуславливающих их тяжесть, длительность и неблагоприятные исходы [20].

COVID-19 в сочетании с *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* у детей. В структуре заболеваемости респираторный микоплазмоз (РМ) занимает 10–16% всех случаев ОРИ [21]. Согласно данным литературы, *M. pneumoniae* вызывает до 40% внебольничных пневмоний (ВП) у детей и около 18% пациентов с РМ нуждаются в госпитализации [22]. К сожалению, официальная статистика по распространенности РМ в России отсутствует.

На долю *Chlamydophylla pneumoniae*, возбудителя респираторного хламидофиллеза (РХ), приходится от 6 до 20% случаев ВП [23]. Инфекция *S. pneumoniae* часто протекает бессимптомно или в легкой форме [24]. Однако регистрируются и тяжелые формы инфекции с развитием ВП [25, 26]. В РФ истинная частота встречае-

мости РХ так же не известна в силу малодоступности лабораторной диагностики как у взрослых, так и у детей.

Обнаружение атипичных респираторных возбудителей и вирусов в образцах из носоглотки по данным зарубежных авторов не исключает COVID-19 [11, 27]. Поскольку у большинства пациентов с инфекцией COVID-19 развивается пневмония с лихорадкой, кашлем и одышкой, сопутствующие инфекции *S. pneumoniae* или *M. pneumoniae*, теряют свои характерные черты, что затрудняет дифференциальный диагноз только на основании клинической картины [28]. В доступной литературе сообщалось о высокой частоте сочетаний COVID-19 с *M. pneumoniae* у взрослых пациентов с развитием вирусной пневмонии [29, 30], тогда как о сочетании с *S. pneumoniae* информация поступила только о двух пациентах в крупном американском исследовании с участием 5700 больных с COVID-19 [31]. Авторы пришли к выводу, что диагностика атипичной пневмонии у пациентов с COVID-19 до проведения лабораторных исследований затруднительна из-за схожих клинических проявлений, в связи с чем требуется серологическое обследование на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

В подобных исследованиях прослеживается связь сочетанных инфекций COVID-19 и атипичных возбудителей ОРИ с более тяжелыми клиническими проявлениями и высокой частотой потребности в оксигенации у госпитализированных пациентов [32]. У взрослых с COVID-19 сообщалось о широком диапазоне положительных результатов IgM к *M. pneumoniae* от 0% до 56,4%, что ученые связывали с наличием или отсутствием коморбидной патологии и факторов риска тяжелого течения основного заболевания [30, 33, 34]. В педиатрической практике сочетание COVID-19 с *M. pneumoniae* встречается гораздо чаще, составляя до 47% от общего числа [35, 36]. В систематическом обзоре COVID-19 Hoang A. с соавт. с участием 7780 детей из 26 стран сочетанная инфекция была выявлена у 5,6%. *M. pneumoniae* была наиболее распространенным патогеном (58% случаев), за ней следовали грипп (11%) и РСВ (9,7%) [35].

Chaudhry R. с соавторами указывают на то, что COVID-19 в сочетании с *M. pneumoniae* и/или *S. pneumoniae* у взрослых не имеют характерных изменений по данным рентгенологического обследования легких, что составляет значительные трудности в диагностике данных заболеваний и требует дополнительного углубленного обследования [37].

Неблагоприятного прогноза и исходов сочетанных инфекций у детей при COVID-19 с *M. pneumoniae* в большинстве обзоров не зафиксировано [38]. Некоторые зарубежные авторы указывают на утяжеление течения COVID-19 в сочетании с РМ у взрослых, связывая данный феномен с гипериммунным ответом к обоим инфекциям, с преимущественным повышением sIgA [28]. В детской популяции подобные исследования единичны, однако прослеживается связь более тяжелого течения

MIS-C синдрома при сочетании с респираторным микоплазмозом [39]. В исследовании А. Plebani с соавт. сообщается о 9 пациентах с синдромом MIS-C, у 4 из которых была обнаружена *M. pneumoniae* с более тяжелым течением COVID-19 вследствие развития вирусной пневмонии с признаками ДН.

COVID-19 в сочетании с ОРВИ различной этиологии у детей. Традиционный пейзаж циркулирующих респираторных вирусов с начала пандемии COVID-19 претерпел резкие изменения по сравнению с предыдущими сезонами в сторону снижения заболеваемости, что некоторые исследователи связывают с введением ограничительных мероприятий и локдауна, а также с появлением новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 [40]. Однако, в этот период наблюдалось изменение спектра распространения РСВ, риновируса и гриппа на фоне волнообразных подъемов заболеваемости COVID-19 [41, 42]. Авторы утверждают, что во время третьего подъема заболеваемости COVID-19 с преимущественной циркуляцией геноварианта Дельта отмечалось снижение сочетаний SARS-CoV-2 с гриппом, РСВ и риновирусом по сравнению с двумя предыдущими волнами.

По данным зарубежных авторов, факт сочетанных инфекций COVID-19 с гриппом и ОРВИ имел место с начала пандемии. Единичные зарубежные исследования показывают эпизодическую встречаемость сочетаний COVID-19 с другими респираторными вирусами (грипп, метапневмовирус и сезонный коронавирус) у взрослых, однако прослеживается очевидное влияние подобных ассоциаций на тяжесть течения и исходы заболевания [43]. В исследовании Li Y et al. доказано, что уровень сочетанной инфекции среди пациентов с COVID-19 составил 33,3% у детей, что превышает в 2,5 раза данный показатель у взрослых [44]. В систематическом обзоре исследований по проблеме сочетаний COVID-19 с другими инфекционными агентами показано, что около 29% детей выделяют одновременно 2 и более респираторных вируса при инфицировании SARS-CoV-2 [45].

Грипп был одним из распространенных респираторных инфекционных заболеваний, на которое, как сообщалось, в значительной степени повлияла пандемия COVID-19. В 2020 году отмечалось снижение выявления сезонного гриппа, совпавшее с внедрением ограничительных мер для борьбы с COVID-19 [46]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отслеживают активность гриппа во всем мире. Сезон гриппа 2020—2021 гг. во время пандемии COVID-19 в США характеризовался исторически низкой циркуляцией гриппа [46]. В марте 2020 года нехарактерное увеличение числа сообщений о гриппоподобных заболеваниях, связанное со снижением положительных тестов на грипп В по данным американских исследователей, вероятно, было связано с COVID-19. Тем не менее, не-

обычно позднее повышение заболеваемости гриппом в США произошло в апреле 2022 г. Сочетания вирусов гриппа и SARS-CoV-2 регистрировались редко и составили до 6% среди госпитализированных пациентов [47].

Помимо сообщений о гриппе, подобные исследования указывали на снижение доли в структуре ОРВИ таких патогенов, как парагрипп, РСВ, риновирус и аденовирус при введении карантинных мероприятий, и резкий подъем заболеваемости парагриппом и РСВ после ослабления мер контроля. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что серия профилактических и контрольных мер против SARS-CoV-2 также была эффективной для прекращения распространения вирусов РСВ и парагриппа, не поддерживала эти вирусы в общепопуляционной структуре патогенов на низком уровне [47]. Риновирусная и аденовирусная инфекции также снизились во время строгого соблюдения карантинных мероприятий с резкими скачками риновируса у детей после их снятия. Подобная ситуация была характерна и для гриппа [48].

Клиническая симптоматика гриппа и COVID-19 имеет гриппоподобный характер, что делает дифференциальный диагноз сложным исключительно по клинической картине [44—45]. По данным обзора Halasa N.B. и соавт., лихорадка была наиболее распространенным симптомом в обеих группах, но у детей с гриппом чаще регистрировалась гипертермическая кривая по сравнению с пациентами с COVID-19 [49]. Вторым наиболее распространенным симптомом в обеих группах был кашель, но, опять же, этот симптом был более частым у детей с гриппом. Однако не было выявлено никаких значимых для пациента факторов, симптомов или лабораторных результатов, связанных с вирусными сочетаниями, что иллюстрирует невозможность клинически провести дифференциальную диагностику и необходимости широкого ПЦР-тестирования на респираторные вирусы.

Взаимодействия между циркулирующими респираторными вирусами могут влиять на эпидемиологический процесс. При одновременном сочетании вирусов один из них может препятствовать репликации другого, что приводит к элиминации одного из агентов и персистенции другого вируса [50]. Исследования указывают, что риновирусы вызывают легкое поражение респираторного тракта и являются наиболее распространенными респираторными вирусами человека. Кинетика SARS-CoV-2 в респираторном эпителии человека в присутствии или отсутствии риновируса не однозначна. Риновирус человека запускает реакцию интерферона, которая блокирует репликацию SARS-CoV-2, в связи с чем происходит интерференция указанных вирусов и, возможно, влияет на течение COVID-19 [50].

Однако встречаются и противоречащие друг другу данные. Сочетанная инфекция COVID-19 с бактериями, грибами и респираторными вирусами была описана

как фактор, связанный с более тяжелыми клиническими исходами у детей. Сообщалось, о более высоких показателях заболеваемости и более тяжелых формах течения сочетанной инфекции [51]. Моноинфекция COVID-19 приводит к менее тяжелой форме и лучшему прогнозу. Подобный феномен связан с утяжелением степени тяжести течения COVID-19 в связи с увеличением экспрессии макрофагов, Т- и В-защитных клеток, что может вызвать повышение воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза-альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 в инфицированных органах, что приводит к гипервоспалительной реакции за счет рекрутирования иммунных клеток [52].

Особенности параклинических методов обследования у пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19 и ОРВИ. Коронавирусную инфекцию как лабораторно, так и с помощью лучевых методов диагностики необходимо дифференцировать с другими вирусными пневмониями. При поражении легких и развитии пневмонита с ДН в части случаев обращает на себя внимание обнаружение рентгенологических признаков пневмонии при отсутствии симптомов инфекции [7, 44, 50].

Несмотря на то, что лихорадка и кашель являются наиболее частыми симптомами COVID-19 и других ОРВИ, у 19,3% детей отмечено бессимптомное течение сочетанных инфекций. Изменения в легких по типу «матового стекла» зарегистрированы у 21–32,9% у пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19 и ОРВИ. Лабораторные маркеры, включая сывороточный D-димер, прокальцитонин, креатинкиназа и интерлейкин-6 в группах сочетанных инфекций не отличались своей специфичностью и были характерными для моноинфекции COVID-19 [35].

Результаты лабораторных исследований при развитии нетяжелых форм инфекции у детей неспецифичны: уровень лейкоцитов может быть нормальным или снижаться при относительной нейтропении и/или лимфопении, может наблюдаться тромбоцитопения, в тяжелых случаях — повышение трансаминаз, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, нарушения коагуляции, повышение D-димера [7, 44, 50]. При присоединении бактериальной инфекции повышается уровень лейкоцитов, С-реактивного белка, при генерализации вирусно-бактериального процесса и развитии сепсиса растет уровень прокальцитонина [35].

На рентгенографии органов грудной клетки могут выявляться одно- или двусторонняя неоднородная инфильтрация, уплотнение перибронхиального пространства с усилением легочного рисунка. Учитывая, что диагностическая ценность и специфичность стандартной рентгенографии ниже, чем компьютерной томографии, и не позволяет исключить наличие легочных поражений, особенно в легких случаях заболевания, предпочтительнее использование КТ [53]. Изменения на КТ представляют собой в большинстве случаев двусторонние, мно-

жественные, расположенные по периферии очаги по типу «матового стекла», узелки, очаги консолидации. В тяжелых случаях наблюдается диффузное распространение очагов консолидации с формированием «белого легкого» и «воздушной бронхограммы». Плотность очагов инфильтрации может быть негетерогенной за счет наличия участков «матового стекла» и утолщения межплевральных перегородок [53]. Плевральный выпот наблюдается редко. Изменения на КТ у детей менее выражены, чем у взрослых, но могут сохраняться длительно даже при получении двух отрицательных тестов ПЦР на SARS-CoV-2 [53].

По данным некоторых исследователей, рентгенологическая картина изменений в легких при сочетанных инфекциях имеет наибольшее сходство с моноинфекцией COVID-19 [35]. Очаги поражения легочной ткани при аденовирусной пневмонии, как правило, имеют более высокую плотность, наблюдается большее количество консолидаций и меньше субплевральных поражений. Поражения, наблюдаемые при парагриппозной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, расположены чаще перибронхиально. При гриппозной пневмонии в легких могут наблюдаться сетчатые изменения. распределение поражения центральное, в то время как неспецифическое и периферическое при COVID-19, преобладание нижнедолевого поражения доли, тогда как наблюдаются равномерное поражение легких при COVID-19 [35]. Пневмонии микоплазменной и хламидофильной этиологии отличаются более высокой плотностью изменений, наблюдаемых на КТ. Также необходимо помнить о возможности сочетания между собой нескольких патогенов. Как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе А/Н1N1, в большинстве наблюдений основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, но, в отличие от них, с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и у ряда больных различных органов и систем. Термин «вирусная (интерстициальная) пневмония», широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС).

Заключение

Таким образом, проведенный анализ публикаций и исследований по проблеме различной этиологии показал, что в период эпидемии COVID-19 у детей частота встречаемости сочетаний вируса SARS-Cov-2 с другими респираторными патогенами варьировала от 0,6% до 45%. В реализации сочетанной инфекции COVID-19 в настоящее время преобладают вирусы гриппа, РСВ и риновирус, а также атипичные респираторные патогены, особенно в период смены геновариантов вируса SARS-Cov-2 с волнообразным подъемом

коронавирусной инфекции. Клинические особенности сочетанной инфекции у детей как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях представлены единичными наблюдениями, большинство из которых не включает подробного описания симптоматики заболевания, представляя подробную информацию по эпидемиологии и статистические результаты, что является основанием для продолжения исследований по данной проблеме.

Литература/References:

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022) (In Russ.)]
2. Yakovlev A. S. et al. SARS-CoV-2 infection in children in Moscow in 2020: clinical features and impact on circulation of other respiratory viruses: SARS-CoV-2 infection in children in Moscow in 2020. *Int J Infect Dis.* 2022 Mar; 116:331–338. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.358.
3. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2020 Sep-Oct; 41(5):102573. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102573.
4. Беляков Н.А., и др. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022; 14(1):7–24. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24> [Belyakov N.A., et al. The COVID-19 pandemic and its effect on the course of other infections in the North-the West of Russia. *HIV Infection and Immunosuppression.* 2022; 14(1):7–24. (In Russ.)]
5. Киселева И.В., и др. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды. Инфекция и иммунитет. 2021; 11(6):1009–1019. doi: 10.15789/2220-7619-SFO-166 [Kiseleva I.V., et al. Features of the circulation of respiratory viruses in pre- and pandemic influenza and COVID-19 periods. *Infection and immunity.* 2021; 11(6):1009–1019. (In Russ.)]
6. Lansbury L, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; S0163–4453(20)30323–6. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046
7. Guan Z, et al. Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021 Dec 10; 9:773130. doi:10.3389/fpubh.2021.773130.
8. Swets MC, et al. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet.* 2022 Apr 16; 399(10334):1463–1464. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X.
9. Wu HY, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022 Dec; 55(6 Pt 1):985–992. doi: 10.1016/j.jmii.2022.09.006.
10. Rawson T.M., et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020; 71:2459–2468.
11. Baskaran V., et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol.* 2021 Apr; 70(4):001350. doi: 10.1099/jmm.0.001350
12. Harun Agca, et al. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. *Journal of Infection and Public Health.* 2021. 14:9:1186–1190. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.004>.
13. Hoque MN, et al. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb Pathog.* 2021 Jul; 156:104941. doi:10.1016/j.micpath.2021.104941.
14. Зверева Н.Н., и др. Случаи ко-инфекции COVID-19 и кори у детей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20(6):81–87. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-81-87> [Zvereva N.N., et al. A case of COVID-19 co-infection and measles in children. *Epidemiology and Vaccination Prevention.* 2021; 20(6):81–87. (In Russ.)]
15. Chih-Cheng Lai, et al. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents?, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020; 53(4):505–512. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>.
16. Pooneh Malekifar, et al. Viral Coinfection among COVID-19 Patient Groups: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International,* 2021:10. <https://doi.org/10.1155/2021/5313832>
17. Leuzinger K. et al. Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Emergence Amidst Community-Acquired Respiratory Viruses. *J Infect Dis.* 2020 Jul 29; jiaa4644. doi: 10.1093/infdis/jiaa46418.
18. Munblit D., et al. Sechenov StopCOVID Research Team. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 1; 73(1):1–11. doi: 10.1093/cid/ciaa1535.
19. Порядок ведения детей с острыми респираторными инфекциями, в том числе COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, 2021 г. [The procedure for the management of children with acute respiratory infections, including COVID-19, who are on outpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow, 2021. (In Russ.)]
20. Hanada S., et al. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Front Immunol.* 2018 Nov 16; 9:2640. doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.
21. Зайцева С.В., и др. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы). РМЖ. 2017; 5:327–334. [Zaitseva S.V., et al. Mycoplasma infection in children (literature review). *RMJ.* 2017; 5:327–334. (In Russ.)]
22. Waites K.B., et al. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004. 17(4): 697–728.
23. Blasi F, et al. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005 Dec; 26(6):617–24. doi: 10.1055/s-2005-925525.
24. Kleemola M., et al. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new Chlamydia organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 1988; 157:230.
25. Augenbraun M.H., et al. Chlamydia pneumoniae pneumonia with pleural effusion: diagnosis by culture. *Am J Med.* 1991; 91:437.
26. Юлиш Е.И., и др. Респираторная инфекция, вызванная Chlamydothila pneumoniae, у детей. Подходы к диагностике и лечению. Здоровье ребенка. 2013; 8(51):127–131. [Yulish E.I., et al. Respiratory infection caused by Chlamydothila pneumoniae in children. Approaches to diagnosis and treatment. *Zdorov'ye Rebenka.* 2013; 8(51):127–131. (In Russ.)]
27. Wu Q, et al. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2020 Jul; 146(1):e20200961. doi: 10.1542/peds.2020-0961

28. Oliva, A., et al. Co-infection of SARS-CoV-2 with Chlamydia or Mycoplasma pneumoniae: a case series and review of the literature. *Infection*. 2020; 48:871–877. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01483-8>
29. Gayam V, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes of patients coinfecting with COVID-19 and mycoplasma pneumoniae in the USA. *J Med Virol*. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26026>.
30. De Francesco M.A., et al. Co-infection of chlamydia pneumoniae and mycoplasma pneumoniae with SARS-CoV-2 is associated with more severe features. *J. Infect*, 2021; 82:e4–e7.
31. Richardson S., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323:2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
32. Mirzaei R., et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020 Oct; 72(10):2097–2111. doi: 10.1002/iub.2356.
33. Amin D., et al. Association of mortality and recent Mycoplasma pneumoniae infection in COVID-19 patients. *J Med Virol*, 2021; 93:1180–1183.
34. Gayam V., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes of patients coinfecting with COVID-19 and Mycoplasma pneumoniae in the USA. *J Med Virol*, 2020; 92:2181–2187.
35. Hoang A., et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Jun 26; 24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433.
36. Zhang J-J, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
37. Chaudhry R., et al. Atypical bacterial co-infections among patients with COVID-19: A study from India. *J Med Virol*. 2021; 94:303–309. <https://doi.org/10.1002/jmv.27324>
38. Kuitunen, I. Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae, and Mycoplasma pneumoniae Findings in Children During COVID-19 Pandemic in Finland. *SN Compr. Clin. Med*. 2022; 4(154). <https://doi.org/10.1007/s42399-022-01251-9>
39. Plebani A., et al. Mycoplasma infection may complicate the clinical course of SARS-CoV-2 associated Kawasaki-like disease in children. *Clin Immunol*. 2020 Dec; 221:108613. doi: 10.1016/j.clim.2020.108613.
40. Ogunbayo AE, et al. Pathogen Profile of Children Hospitalised with Severe Acute Respiratory Infections during COVID-19 Pandemic in the Free State Province, South Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 21; 19(16):10418. doi: 10.3390/ijerph191610418.
41. Liu, P. et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol. J*. 2021; 18(159).
42. Tempia, S., et al. Decline of influenza and respiratory syncytial virus detection in facility-based surveillance during the COVID-19 pandemic, South Africa, January to October 2020. *Eurosurveillance*. 2021; 26:2001600.
43. Han H., et al. Prevalence of Non-SARS-CoV-2 Respiratory Pathogens and Co-Infection with SARS-CoV-2 in the Early Stage of COVID-19 Epidemic. *Pathogens*. 2022 Nov 4; 11(11):1292. doi: 10.3390/pathogens11111292.
44. Li Y., et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected children: A retrospective study. *Medicine*. 2021; 100:e24315.
45. Li B., et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr*. 2020; 8:591132.
46. Chan K.-S., et al. Collateral benefits on other respiratory infections during fighting COVID-19. *Med. Clínica (Engl. Ed.)* 2020; 155:249–253.
47. Adams K., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 and Influenza Coinfection and Clinical Characteristics Among Children and Adolescents Aged <18 Years Who Were Hospitalized or Died with Influenza — United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Dec 16; 71(50):1589–1596. doi: 10.15585/mmwr.mm7150a4.
48. How To Cite: Mardani M, Nasiri M J. Influenza and COVID-19 Co-infection. *Arch Clin Infect Dis*. 17(3):e131750. doi: 10.5812/archcid-131750.
49. Pata D., et al. Comparison of the Clinical and Laboratory Features of COVID and Influenza in Children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022 Sep 1; 14(1):e2022065. doi: 10.4084/MJHID.2022.065.
50. Vink E., et al. Viral Coinfections in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients Recruited to the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium WHO Clinical Characterisation Protocol UK Study. *Open Forum Infectious Diseases*, 2022; 9(11): ofac531 <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac531>
51. Jiang S, Liu P, Xiong G, Yang Z, Wang M, Li Y, Yu XJ. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58(7):1160–1161. doi: 10.1515/cclm-2020-0434. PMID: 32301747.
52. Alhumaid S., et al. Global Coinfections with Bacteria, Fungi, and Respiratory Viruses in Children with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Nov 15; 7(11):380. doi: 10.3390/tropicalmed7110380.
53. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2020; 39(5):355. doi: 10.1097/INF.0000000000002660

Статья поступила 27.02.2023

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

Аспекты коморбидности у детей с COVID-19

В. В. ШКАРИН, О. В. КОВАЛИШЕНА, А. В. СЕРГЕЕВА, А. А. МУРТАЕВА

Приволжский исследовательский медицинский университет
Министерства здравоохранения России, Нижний Новгород

Многочисленные данные литературы и наши наблюдения свидетельствуют о повсеместном перманентном росте сочетанных инфекций, особенно новых, а также сочетании инфекционных болезней с соматическими. Это является новым научным направлением в медицине, которое нами обозначено как «комплексная коморбидность», и которое можно рассматривать как одну из основных тенденций эволюции инфекционной патологии в целом. В статье представлен анализ научных статей, касающихся сочетанной патологии с COVID-19 у детей с учетом клинико-эпидемиологических особенностей в пандемический (2020–2021 гг.) и в предпандемический (2015–2019 гг.) периоды. Установлено, что появлению нового подтипа коронавируса в конце 2019 г. предшествовала неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по сезонной коронавирусной инфекции с выраженной тенденцией к увеличению удельного веса случаев заболеваний, связанных с коронавирусом с 10,5% в эпидсезон 2014–2015 гг. до 32,8% в сезон 2018–2019 гг. Пандемический период характеризовался более низкой восприимчивостью детей по сравнению со взрослыми, а также высокой долей «бессимптомных» и легких форм течения инфекции. В свою очередь в предпандемическом периоде «сезонные» коронавирусы предпочитали инфицировать в большинстве своем именно детские контингенты со средне-тяжелыми появлениями заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, дети, коморбидность, носительство, клинические формы COVID-19, пандемия COVID-19, препандемический период COVID-19

Aspects of comorbidity in children with COVID-19

V. V. Shkarin, O. V. Kovalishena, A. V. Sergeeva, A. A. Murtaeva

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

Numerous literature data and our observations testify to the widespread permanent growth of combined infections, especially new ones, as well as combined infectious diseases with somatic ones. This is a new scientific direction in medicine, which we have designated as «complex comorbidity», and which can be considered as one of the main trends in the evolution of infectious pathology in general. The article presents an analysis of scientific articles on comorbidity with COVID-19 in children, taking into account clinical and epidemiological features in the pandemic (2020–2021) and pre-pandemic (2015–2019) periods. It has been established that the emergence of a new subtype of coronavirus at the end of 2019. An unfavorable epidemiological situation for seasonal coronavirus infection preceded by a pronounced trend towards an increase in the proportion of cases of diseases associated with coronavirus from 10.5% in the 2014–2015 epidemic season. up to 32.8% in the 2018–2019 season. The pandemic period was characterized by a lower susceptibility of children compared to adults, as well as a high proportion of «asymptomatic» and mild forms of infection. In turn, in the pre-pandemic period, «seasonal» coronaviruses preferred to infect, for the most part, precisely children's contingents with moderate onset of the disease.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, children, comorbidity, carriage, clinical forms of COVID-19, COVID-19 pandemic, pre-pandemic period of COVID-19

Для цитирования: Шкарин В.В., О.В. Ковалишена, А.В. Сергеева, А. А. Муртаева. Аспекты коморбидности у детей с COVID-19. Детские инфекции. 2023; 22(2):49-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-49-55

For citation: Shkarin V.V., O.V. Kovalishena, A.V. Sergeeva, A.A. Murtaeva. Aspects of comorbidity in children with COVID-19. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(2):49-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-49-55

Информация об авторах:

Шкарин Вячеслав Васильевич (Shkarin V.), д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины; nnsma@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6152-2943>

Ковалишена Ольга Васильевна (Kovalishena O.), д.м.н., заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины; kovalishena@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>

Сергеева Анжелика Вячеславовна (Sergeeva A.), к.м.н., кафедра эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины; sergeeva-av2013@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2188-336X>

Муртаева Анна Александровна (Murtaeva A.), ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины; doctorannuta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3204-9840>

Главной особенностью современной медицины является повсеместный перманентный рост сочетанных инфекций, особенно новых, а также сочетание инфекционных болезней с соматическими. В принципе это является новым научным направлением в медицине, которое нами обозначено как «комплексная коморбидность». Термин «комплексная коморбидность» можно рассматривать как одну из основных тенденций эволюции инфекционной патологии в целом. Рост полинозологичности инфекционной патологии в сочетании с соматической, по сравнению с представлениями о мононозологичности, следует рассматривать как более сложный процесс формирования патологии с неясным патогенезом взаимоотношений возбудителей разных видов как между собой, так и одновременно с макроорганизмом. Кроме этого, сложным является и эпидемический процесс распространения инфекционных заболе-

ваний, что в свою очередь ведет к затруднениям процесса прогнозирования эпидемиологической ситуации при той или иной группе комплексной коморбидности как на ближайшую, так и отдаленную перспективу. Данные особенности полностью распространяются и на проблему новой коронавирусной инфекции и ее сочетание с инфекционной и соматической патологией особенно среди детского населения.

Цель: обзор научных данных о сочетанности новой коронавирусной инфекции COVID-19 с инфекционной и неинфекционной патологией и оценка явления комплексной коморбидности в отношении к этой новой инфекции среди детского населения.

По данным отечественных и зарубежных источников литературы последних двух лет (2020–2021 гг.), новая коронавирусная инфекция является доминирующей инфекцией в плане формирования сложной как в эпиде-

миологическом, так и в клиническом отношении комплексной коморбидности.

По данным ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, в структуре заболеваемости COVID-19 в первые два года пандемии удельный вес детей составил 8,4% [1]. Новая коронавирусная инфекция в основном протекала с умеренной клинической симптоматикой [2, 3, 4, 5]. Однако не исключаются случаи тяжелого течения с летальными исходами [6–10]. Кроме этого имеется ряд серьезных вопросов, касающихся сочетанности у детей с COVID-19 с другими инфекциями и последующим формированием коморбидных состояний соматической патологии [11]. Эти опасения основываются на том, что за последние два десятилетия наблюдается перманентный рост (до 70%) удельного веса детей с сочетанной патологией [12–14]. В первую очередь это связано с заболеваниями острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), преобладающих в структуре сочетанных инфекций у детей и особенно это касается групп «часто и длительно болеющих» детей, у которых сочетанная инфекционная патология при наличии COVID-19 в большинстве своем формирует тяжелую комплексную коморбидность [5, 15, 16]. В этой связи нами проанализированы ряд источников, касающихся сочетанной патологии с COVID-19 у детей с учетом ряда клинико-эпидемиологических параметров не только во время пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.), но и в предпандемический период (2015–2019 гг.) по отдельным инфекциям, которые гипотетически могут играть важную роль в комплексной коморбидности с новой коронавирусной инфекцией.

Пандемический период (2020–2021 гг.)

В ходе проведения анализа литературных данных, касающихся периода пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.), нами были выделены и оценены отдельные группы факторов риска, которые по нашему мнению являются основополагающими в распространении новой коронавирусной инфекции среди детского населения. К таким факторам риска относятся: сочетанная патология инфекционного и неинфекционного генеза, возраст заболевших, особенности клинического течения.

Значительное количество литературных источников и наши наблюдения указывают на продолжающийся рост сочетанных инфекций и возросшую роли возбудителя COVID-19 как триггера при формировании разнообразной сочетанной патологии инфекционного и соматического генеза у детей. Следует отметить, что эпидемиологический потенциал сочетанности COVID-19 пока изучен недостаточно и, особенно, среди детей. С учетом общности ряда эпидемиологических детерминант ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией целесообразно рассмотреть сочетанность ряда острых вирусных инфекций респираторного тракта как между собой, так и с соматической патологией. По фрагментарным данным ряда работ [4, 9, 14, 15] можно судить о довольно большом спектре возбудителей инфекционных болезней в различных формах сочетанности с COVID-19.

Среди них основная доля приходится на вирусы респираторного тракта, частота которых отмечается на

уровне 10–30% [14, 16, 17]. По данным этих авторов, в структуре расшифрованных ОРВИ в сочетанной патологии лидирующее положение занимает риновирус — 27,9%, затем вирус гриппа — 17,3%, РСВ — 15,9%, вируса парагриппа — 2,5%, аденовирус — 4,0%, бокавирус — 2,2%, метапневмовирус — 0,8%, сезонные коронавирусы — 0,8%. Одновременное инфицирование двумя и более вирусами встречается часто и в основном приводит к утяжелению их состояния [14].

По результатам других исследователей [4], у значительного числа госпитализированных детей с COVID-19 (45,3%) имелась сочетанная патология с другими возбудителями инфекционных болезней (цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции, шигеллез, лямблиоз и т.д.). Кроме этого, отмечалось наличие сопутствующей неинфекционной патологии в виде заболеваний эндокринной системы (7%), поражений органов кровообращения (7%) и органов дыхания (2,3%), а также аллергических заболеваний (4,7%).

Важные результаты исследования среди госпитализированных детей по структуре выделенных возбудителей в препандемический период COVID-19 и период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) были опубликованы группой отечественных авторов [18]. По этим данным следовало, что с клинико-эпидемиологической точки зрения лидирующая позиция в структуре возбудителей острых респираторных вирусных инфекций принадлежала риновирусам (44,3%). Новый коронавирус SARS-CoV-2 был обнаружен среди 32,9% госпитализированных детей. При этом в сочетанной форме он диагностировался в 15,9% случаев. Одновременно у 20,5% пациентов причиной заболевания являлись сезонные коронавирусы (CoV-C43 и CoV-229E). Кроме этого, бока — и аденовирусы были обнаружены в 12,9% случаев соответственно, метапневмовирусы — 10,5%, вирусы парагриппа — 7,6%, РС-вирусы — 3,8% и вирусы гриппа — 2,4%. Полученные данные значительно отличаются от структуры патогенов в допандемическом периоде, где лидирующее положение занимали вирусы гриппа (43,8%), а корона- и риновирусы выявлялись значительно реже (6,4% и 5,8% соответственно) [13].

На современном этапе с сожалением приходится констатировать и соглашаться с другими авторами [18], что механизм формирования комплексной коморбидности и ее влияние на течение COVID-19 у детей пока далеко не выяснены и требует дальнейшего изучения.

Представлялось интересным информация о различных вариантах формирования сочетанной патологии у детей с COVID-19 как в плане терминологии, так и патогенеза. Так, при анализе литературных источников по сочетанным формам COVID-19 можно встретить различные формулировки такие как: острая COVID-19 — ассоциированная двусторонняя невропатия отводящего нерва у ребенка [10], тяжелое течение COVID-19 при сопутствующих заболеваниях легких [15], основными осложнениями у детей с COVID-19 являются вирусные пневмонии [17], COVID-19 способен индуцировать рецидив [10], триггерная роль — пусковой фактор раз-

вития инсульта [19], присоединение с 4–5 суток от начала заболевания бактериальной и микотической инфекции [20]. Вся вышеприведенная терминология так или иначе обозначает в целом сочетанную патологию, чаще всего комплексную коморбидность с определенными оттенками патоморфоза и клинико-эпидемиологического характера. Однако, на наш взгляд в них не просматривается четкого обозначения роли возбудителя COVID-19 в различных вариациях формирования сочетанной патологии.

С патогенетической точки зрения можно рассматривать несколько вариантов развития сочетанной патологии, обусловленных COVID-19, которые основываются на клинических случаях и результатах исследовательских работ.

Вариант 1. COVID-19 — «здоровый ребенок». Возбудитель COVID-19 инфицирует здорового ребенка с последующим развитием или обострением соматической патологии [15, 17, 19, 20, 21]. Иллюстрацией могут служить клинические случаи связанные с нарушением мозгового кровообращения; рецидивы язвенного колита [20]; двусторонняя невралгия отводящих нервов [18, 19], а также педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома (ПМВС) [6, 17, 21].

Вариант 2. COVID-19 — «ребенок с хронической соматической патологией». Возбудитель COVID-19 инфицирует ребенка, у которого уже имеется хроническая соматическая патология. Примером может служить группа часто и длительно болеющих детей [8, 15]. Среди детей раннего возраста, посещающих детские сады, такая группа может составлять до 40% от всего состава детей. В таких случаях у детей к 7–8 годам формируется комплексная коморбидность со всеми вытекающими негативными последствиями. Особо следует отметить описание восьми клинических случаев COVID-19 с летальными исходами у детей в возрасте от 17 дней до 13 лет [8]. Все дети имели ту или иную соматическую коморбидную патологию врожденного или приобретенного характера, а также наличие ряда инфекций.

Вариант 3. COVID-19 — «здоровый ребенок — другие инфекции». Возбудитель COVID-19 инфицирует ребенка с последующим присоединением одной или нескольких инфекций, которые способствуют формированию различной соматической патологии. Примером этого варианта может служить описанный случай, когда с 4–5 суток от начала заболевания при COVID-19 у части детей наблюдалось присоединение бактериальной или микотической инфекции, что способствовало развитию вирусно-бактериальной пневмонии, которая диагностировалась в более поздние сроки заболевания, в том числе с ИВЛ-ассоциированным путем передачи [20].

Представленные варианты формирования комплексной коморбидности у детей с COVID-19 по нашему мнению в основном обусловлены триггерным воздействием возбудителя на формирование разнообразной сочетанной патологии инфекционного и неинфекционного генеза. При этом не исключаются и другие варианты формирования сочетанной патологии, что требует дальнейших исследований.

Исходя из принципов классической эпидемиологии, следует уделить особое внимание терминологии при подаче научной информации, касающиеся особенностей распространения инфекционных заболеваний. Так, в работах, рассматривающих инфицирование детей COVID-19, приводятся данные по источнику инфекции: семья, медицинские и социальные организации, детские дошкольные учреждения и школы. В этом плане с эпидемиологической точки зрения профессиональнее говорить не об источнике заражения, а о месте инфицирования. По данным большинства авторов, основным источником инфицирования являлись члены семьи (от 49,3% до 77,3%) [2, 4, 18], семейный очаг [17, 22, 23, 24], а также медицинские учреждения и школы (от 5,4 до 11,6%) случаев [1, 3, 18], от 46,6% до 30,4% случаев источник инфекции (место инфицирования) не был установлен [3, 18, 24].

В эпидемическом процессе при любой инфекции, в том числе и при COVID-19 имеет огромное значение носительство возбудителя. В первую очередь это касается его длительности после реконвалесценции при различных клинических формах болезни и в частности, при так называемых «бессимптомных» формах. В начале пандемии появились данные о возможности сохранения вируса в организме после клинического выздоровления [2, 4, 20, 24]. В отдельных сообщениях длительность реконвалесцентного носительства возбудителя COVID-19 у детей зафиксирована в 33,5% случаев, однако сроки его не обозначены [2]. В другом исследовании [4] прекращение выделения вируса имело место у 64,5% детей к 12 дню без значительных возрастных различий. У больных детей, проживающих в Москве, длительность выделения вируса свыше 10 дней была у 60,3% переболевших [24]. В других работах подтверждена возможность выделения вируса после выздоровления до 30 дней и более [3, 49, 50]. При этом РНК вируса обнаруживается у детей не только в мазках из носа, ротоглотке и мокроте, но и в фекалиях, моче и крови. Однако в последних трех субстратах процент находок РНК SARS-CoV-2 незначителен [3].

Итак, с учетом высокой доли так называемых «бессимптомных», а также и легких форм течения инфекции у детей, длительного вирусоносительства COVID-19 становится ясным, что основным источником инфекции является вирусоноситель в лице детского населения.

При анализе научных публикаций нами было выявлено наличие проблемы, касающейся неучтенной сочетанной патологии у детей. На это указывается в ряде работ. Так, например, отмечается, что в 30–60% (!) случаев установить этиологический агент острых респираторных инфекций (как и острых кишечных инфекций) у детей не удалось [1, 4]. Трудности постановки диагноза приводят к неадекватной антибиотикотерапии, особенно на амбулаторном этапе, что в настоящее время является распространенным явлением [17]. Фактически, исходя из вышеприведенных показателей не учитываются еще десятки тысяч и более случаев невыясненной и неучтенной сочетанной вирусной и бактериальной этиологии инфекций у детей, в т.ч. и с COVID-19.

Одной из ключевых и пока неясной особенностей пандемии COVID-19 является более низкая восприимчивость детей по сравнению со взрослыми. Это коренным образом отличается от предпандемического периода, в котором «сезонные» коронавирусы предпочитали инфицировать в большинстве своем детские контингенты [3, 7, 17, 18, 25].

Интерес представляют данные об особенностях распределения различных клинических форм COVID-19 среди детского населения. Согласно классификации клинических форм COVID-19 по степени тяжести [18, 20, 22], они подразделяются на легкое течение, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое. Следует отметить, что такие формы, как «тяжелая форма» и «крайне тяжелая» во многих публикациях были объединены.

По данным за 2020–2021 годы, наиболее часто регистрировалась среднетяжелая форма в пределах 46,3–59,3%. Обращает на себя внимание очень высокий удельный вес (96,7%) этой формы среди детей, проживающих на территории г. Москвы без каких-либо дополнительных пояснений [23, 24]. Второе место по распространенности среди детей занимают легкие формы (от 27,7% до 48,8%) с довольно большим разбросом показателя. Тяжелые формы отмечены на уровне 0,4–18,8% [18].

Анализ зависимости клинических форм течения COVID-19 у госпитализированных детей от возраста не выявил существенных отличий [2, 7, 10, 18, 26]. Легкие формы во всех возрастных группах регистрировались в пределах 49,5–55,7%, среднетяжелые — 40,9–48,4% и тяжелые — 2,1–3,4%. Как правило все тяжелые и крайне тяжелые формы COVID-19 у детей протекают с комплексной коморбидной патологией: заболевания сердца и сосудов, хронические легочные заболевания, органическое поражение ЦНС, сахарный диабет, иммуносупрессия, болезнь Kawasaki [2, 5, 6, 7, 10, 26].

Причины более легкого течения COVID-19 у детей по сравнению со взрослыми остается недостаточно изученными. Высказывается предположение, что это может быть связано с иммунологическими особенностями детского организма, а именно со своеобразием функционирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и влиянием генетических полиморфизмов [27]. В другом исследовании отмечается, что легкое течения COVID-19 у детей связано с наличием высокого исходного уровня определенных РНК-чувствительных рецепторов [5]. Однако имеющиеся предположения о различиях течения инфекционного процесса среди детей и взрослых требуют дальнейшего изучения.

В ряде публикаций, касающихся структуры клинических форм, приводятся материалы о «бессимптомных» формах COVID-19 в пределах от 62,7% до 70% [2, 3, 6, 8, 18, 27, 28]. Следует отметить, что во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 15) отсутствует понятие «бессимптомная» форма. В разделе «Эпидемиологическая характеристика» используется термин «бессимптомный носитель SARS-CoV-2», а в разделе «Клинические особенности» имеется следующая

фраза «в среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно» [29]. Известно, что если у «носителя» вируса есть какая-то симптоматика, даже минимальная, то он уже не носитель, а больной. Поэтому термин «бессимптомное» носительство с точки зрения постулатов эпидемиологии и клиники инфектологии звучит непрофессионально, как и «бессимптомные» формы COVID-19, поскольку это противоречит общепринятому понятию «инфекция», изложенных в существующих учебниках и руководствах по инфекционным болезням.

Одной из самых сложных и острых проблем коморбидных заболеваний у детей является их лечение. При клинических испытаниях новых лекарств, как правило, подбирают группы больных по основному заболеванию, исключая пациентов с коморбидными болезнями. Поэтому эффективность большинства лекарственных препаратов рассчитана на пациентов с одним заболеванием. Механическое назначение нескольких препаратов приводит к полипрагмазии, а отсюда появляется развитие нежелательных побочных эффектов, которые часто расцениваются как проявление одного из коморбидных заболеваний и влекут за собой назначение дополнительных лекарственных препаратов. Данная проблема требует пристального внимания и обсуждения со стороны медицинского сообщества для выработки единой стратегии.

Предпандемический период COVID-19 (2015–2019 гг.)

Для определения роли новой коронавирусной инфекции в формировании сочетанности с другой инфекционной патологией среди детского населения и дальнейшей оценки явления комплексной коморбидности в отношении к этой новой инфекции необходимо иметь представление о имеющейся эпидемиологической ситуации по заболеваемости в первую очередь, острыми респираторными вирусными инфекциями среди детей. Было интересным обладать информацией о распространении метапневмовирусной, бокавирусной и респираторно-синцитиальной инфекциях, которые в потенциальном плане могли бы играть важную роль в формировании сочетанной патологии с COVID-19.

В настоящее время имеется ряд работ, касающихся заболеваемости острыми респираторными инфекциями в разные эпидсезоны (с 2015 года по 2019 год) по нескольким регионам РФ. Так, в эпидсезон 2015–2018 гг. у госпитализированных детей в Новосибирске [12] отмечена тенденция к увеличению числа детей (до 15 лет) с сочетанной респираторной вирусной инфекцией, обусловленной двумя и более вирусными агентами: риновирус + бокавирус, риновирус + парагрипп, грипп А + RS, грипп В + бокавирус, грипп В + метапневмовирус. Фактически в это же время (сезоны 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. были проверены аналогичные исследования [16] в другой части РФ (Санкт-Петербург), где выявленный удельный вес сочетанных инфекций был довольно скромным (7,6%). Однако следует отметить важный факт, 40,2% госпитализированных пациентов лечились с неустановленной этиологией острых респираторных инфекций. Аналогичное положение по расшифров-

ке этиологии инфекционных болезней у детей в предпандемический период (2016 г.) имело место и в Москве, где он составил всего 24,3% [30]. Понятно, что при оптимальной работе лабораторной службы удельный вес больных с сочетанными инфекциями должен был бы увеличиться в разы.

При анализе эпидемической обстановки в отношении конкретной нозологической формы выявлено, что метапневмовирусная инфекция диагностировалась у каждого четвертого ребенка как сочетанное заболевание, а среди госпитализированных больных по поводу острых респираторных заболеваний у 19,3% с другими возбудителями ОРВИ: респираторно-синтициальным вирусом, аденовирусом и коронавирусом [30, 31, 32]. По степени частоты участие метапневмовируса в сочетанности с другими вирусами приводятся разноречивые сведения. В исследованиях отечественных ученых с учетом ранжирования, первое место занимает риновирус, второе — бокавирус и третье — респираторно-синтициальный вирус [32]. Возбудитель бокавирусной инфекции циркулирует во всех странах мира и с ним связаны около 19% всех респираторных вирусных инфекций [33, 34]. Вирус выявляется во всех возрастных группах, но с наибольшей частотой у детей от 6 мес. до 2—3 лет [34]. Значительное число бокавирусной инфекции отмечается в сочетании с другими возбудителями ОРВИ с частотой от 5 до 83%. Наиболее часто он обнаруживался вместе с РС-вирусом (до 53%), риновирусом (до 42%), аденовирусом, а также метапневмовирусом и коронавирусом (15%) [34—38].

В отдельных исследованиях [35] показано, что при исследовании микробиоценоза ротоглотки у больных с микоплазмозом обнаружено 11 патогенных микробных ассоциаций, а у больных с герпесвирусной инфекцией до 27 микробных ассоциаций. Среди них доминирующими в дисбиозе являлись золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк, синегнойная палочка и грибы рода *Candida*.

В предпандемический период значительную роль среди респираторных вирусов играли «сезонные» коронавирусы, на долю которых приходилось от 8% до 16% из всех подтвержденных случаев заболеваний [37, 38]. Ряд исследователей отмечает значительное число ассоциаций сезонных коронавирусов с другими респираторными вирусами, а также бактериями и грибами [11, 13, 35]. Среди вирусов-ассоциантов особо следует отметить метапневмовирус и бокавирус, которые отмечены в ассоциациях с двумя и более возбудителями.

У госпитализированных детей коронавирусная инфекция диагностировалась в 12,4% случаев преимущественно в сочетанных формах с другими инфекциями [13, 39]. В основном регистрировались случаи с двумя-тремя патогенами: коронавирус + риновирус — 22,2%, коронавирус + парагрипп — 18,6%, коронавирус + бокавирус — 11,1%, коронавирус + метапневмовирус — 7,4%, коронавирус + РС-вирус — 25,9%. Наиболее частыми возбудителями являлись HCoV-229E и HCoV — OC43, доля которых составляла от 5% до 30% всех инфекций с аспирационным механизмом передачи инфекции [37, 38]. Вирусные ассоциации регистриро-

вали у детей раннего возраста (85,2%) и значительно реже (11,1%) школьного возраста [13, 37].

Заболевания коронавирусной инфекцией в начале нового века протекали в среднетяжелой форме и начинались как с катаральных симптомов в носоглотке, так и с диспептических проявлений на фоне нормальной или субфебрильной температуры с последующим ее повышением на 3—4 день в ряде случаев до максимальных цифр (39,0°C). Клинические проявления при сочетанности с другими инфекциями имели более агрессивный характер [37].

Результаты многолетнего мониторинга свидетельствуют, что появлению нового подтипа коронавируса в конце 2019 г. предшествовала неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по сезонной коронавирусной инфекции. Отмечалась выраженная тенденция к увеличению удельного веса случаев заболеваний связанных с коронавирусом с 10,5% в эпидсезон 2014—2015 гг. до 32,8% в сезон 2018—2019 гг. [13]. Также отмечено, что часть детского населения нашей страны переболела инфекциями, вызванными как сезонными коронавирусами, так и другими респираторными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологией. Но какая часть, установить трудно. Тем не менее стоит отметить, что после острого респираторного заболевания имеет место истощение местного и общего иммунитета, формируется иммуносупрессия и ослабленный организм особенно подвержен другим видам инфекции с последующим формированием соматической патологии, что и отмечает ряд ученых [40].

В заключении следует отметить, что в настоящее время отсутствует обязательная оценка заболеваемости с сочетанными формами COVID-19 у детей с наиболее «перспективными» возбудителями в плане формирования комплексной коморбидности. Механизмы формирования комплексной коморбидности и ее влияние на течение COVID-19 у детей пока недостаточно выяснено и требует дальнейшего изучения. Клиническое течение COVID-19 у детей в сочетанных формах, как правило, протекает в тяжелых формах, часть которых заканчивается летальным исходом. Недостаточно изучены вопросы длительности носительства как у клинически здоровых лиц («бессимптомные» формы), так и у переболевших, а также вопрос массивности выделения возбудителя при различных клинических формах COVID-19, что важно с точки зрения контаминации внешней среды и инфицирование окружающих лиц. Пока в доказательной форме не выяснен вопрос в отношении внутриутробного инфицирования плода. Все эти и другие проблемы, касающиеся COVID-19 у детей требуют дальнейшего комплексного изучения.

Литература/References:

1. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(6): 57—62.
[Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*=*Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99(6):57—62. (In Russ.)]

2. Дондурей. Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.Н. и др. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга. Журнал инфектологии. 2020; 3 (2): 56–63.
[Dondurej. E.A., Isankina L.N., Afanas`eva O.N. i dr. Characteristics of COVID-19 in children: the first experience of working in a hospital in St. Petersburg. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 3 (2):56–63. (In Russ.)]
3. Мескина Е.Р. Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1000 случаев COVID-19 у детей в Московской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2020; 97(3):202–215.
[Meskina E.R. Preliminary clinical and epidemiological analysis of the first 1000 cases of COVID-19 in children in the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, e`pidemiologii i immunologii=Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2020; 97(3):202–215. (In Russ.)]
4. Безроднова С.М., Яценко Н.А., Сиражов Г.М. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае. Детские инфекции. 2021; 20(4):18–21.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-18-21>
[Bezrodnova S.M., Yacenko N.A., Sirazhov G.M. Clinical and 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.)]
5. Loske J., Röhmei J., Lukassen S., et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-Cov-2 infection in children. *Nat. Biotechnol.* 2021.
DOI: ID.1038/s41587-0zi-01037-9.
6. Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф., Шефер Е.П. Клинический случай мультисистемного воспалительного синдрома у ребенка с новой коронавирусной инфекцией. Детские инфекции. 2021; 20(2):60–63. |
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-60-63>
[Belan Yu.B., Gashina E.A., Lobova E.F., Shefer E.P. A clinical case of multisystem inflammatory syndrome in a child with a new coronavirus infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):60–63. (In Russ.)]
7. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang Z. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200702. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
8. Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В. и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности. Журнал инфектологии. 2020; 3(12):12–20.
[Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Ry`chkova S.V. i dr. The course of a new coronavirus infection in children: some aspects of morbidity monitoring and mortality analysis. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 3(12):12–20. (In Russ.)]
9. Морозова Н.Н., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю. Случай летального исхода от COVID-19 у ребенка грудного возраста. Журнал инфектологии. 2021; 2(13):142–148.
[Morozova N.N., Cinzerling V.A., Semenova N.Yu. A case of death from COVID-19 in an infant. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2021; 2(13):142–148. (In Russ.)]
10. Лобзин Ю.В., Черкашина Н.В., Самойлова Н.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19. Журнал инфектологии. 2020; 3(12):64–74.
[Lobzin Yu.V., Cherkashina N.V., Samoilova N.G. Medical rehabilitation of children who have undergone COVID-19. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 3(12):64–74. (In Russ.)]
11. Плоскирева А.А., Хлыповка Ю.Н., Яцышина С.Б. и др. Этиология внебольничных пневмоний у детей. РФЖ. Медицинское обозрение. 2018; 8(11): 50–54.
[Ploskireva A.A., Xly`povka Yu.N., Yacyshina S.B. i dr. Etiology of community-acquired pneumonia in children. *RFZh. Medicinskoe obozrenie=RFJ. Medical review*. 2018; 8(11): 50–54. (In Russ.)]
12. Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О. и др. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в стационар в 2015–2018 гг. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 2(10):47–53.
[Ryabichenko T.I., Skosy`reva G.A., Obukhova O.O. i dr. Etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in 2015–2018. *Infekcionny`e bolezni: novosti, mneniya, obuchenie=Infectious diseases: news, opinions, training*. 2021; 2(10):47–53. (In Russ.)]
13. Тимченко В.Н., Суховлецкая В.Ф., Чернова Т.М. и др. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде. Детские инфекции. 2021; 20(1):5–11.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11>
[Timchenko V.N., Suxovleczkaya V.F., Chernova T.M. i dr. The results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(1):5–11. (In Russ.)]
14. Николаева С.В., Усенко Д.В., Шабалина С.В. Особенности клинически сочетанных форм гриппа у детей. Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020; 4(11):665–669.
[Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Shabalina S.V. Features of the clinic of combined forms of influenza in children. *Rossiiskij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie=Russian Medical Journal. Medical review*. 2020; 4(11):665–669. (In Russ.)]
15. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Казчахмедов В.А. и др. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда. (клинические случаи). Журнал инфектологии. 2020; 3(12):80–89.
[Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kazchaxmedov V.A. i dr. A new coronavirus infection in children with concomitant diseases: there is always a chance of recovery. (clinical cases). *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 3(12):80–89. (In Russ.)]
16. Гужов Д.А., Елпаева Е.А., Егорова М.А. и др. Эпидемиологические и клинические характеристики острых респираторных инфекций в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017–2018 гг и 2018–2019 гг. Журнал инфектологии. 2021; 2(13).
[Guzhov D.A., Elpaeva E.A., Egorova M.A. i dr. Epidemiological and clinical characteristics of acute respiratory infections in St. Petersburg during the epidemic seasons of 2017–2018 and 2018–2019. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2021; 2(13). (In Russ.)]
17. Николаева С.В., Усенко А.В., Шабалина С.В. и др. Инфекции респираторного тракта моно- и сочетанной этиологии у детей — актуальность проблемы в период пандемии COVID-19. Инфекционные болезни. 2021; 1 (19):135–138.
[Nikolaeva S.V., Usenko A.V., Shabalina S.V. i dr. Infections of the respiratory tract of mono- and combined etiology in children — the relevance of the problem during the COVID-19 pandemic. *Infekcionny`e bolezni=Infectious diseases*. 2021; 1 (19):135–138. (In Russ.)]
18. Шахмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. Детские инфекции. 2021; 20(2):5–9.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>
[Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N. i dr. Features of the new coronavirus infection in children of different ages. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):5–9. (In Russ.)]
19. Иванова А.А., Шамшева О.В., Шедеркна И.О. Изучение роли инфекционного фактора в развитии инсульта у детей. Результаты 5-летнего ретроспективного анализа. Детские инфекции. 2021; 2(20):10–15.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-10-15>
[Ivanova A.A., Shamsheva O.V., Shhederkna I.O. Studying the role of an infectious factor in the development of stroke in children. The results of a 5-year retrospective analysis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 2(20):10–15. (In Russ.)]
20. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции. Журнал инфектологии. 2020; 2(12): 5–11.
[Cinzerling V.A., Vashukova M.A., Vasil`eva M.V. i dr. Issues of

- pathomorphogenesis of a new coronavirus infection. 2020; 2(12): 5–11. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 2(12): 5–11. (In Russ.)]
21. Лобзин Ю.В., Вильник А.А., Костик М.М. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. *Журнал инфектологии*. 2021; 13(1):13–20. [Lobzin Yu.V., Vil`nik A.A., Kostik M.M. i dr. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved problems. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2021; 13(1):13–20. (In Russ.)]
 22. Носырева С.Ю., Паньков А.С., Корнеев А.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: клинико-лабораторные и диагностические аспекты. *Детские инфекции*. 2021; 20(3):23–28. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-23-28> [Nosy`reva S.Yu., Pan`kov A.S., Korneev A.G. New coronavirus infection (With COVID-19) in children: clinical, laboratory and diagnostic aspects. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3):23–28. (In Russ.)]
 23. Vallejo V, Ilagan JG. A postpartum death due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020 May 8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003950.
 24. Мазанкова А.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М. и др. 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. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10> [Mazankova A.N., Samitova E`R., Osmanov I.M. i dr. Clinical and epidemiological features of the course of a new coronavirus infection with COVID-19 in children during periods of rising morbidity in Moscow in 2020–2021. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3):5–10. (In Russ.)]
 25. Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol. Infect*. 2015 Jan; 143(1):37–47. doi: 10.1017/S0950268814000302. Epub 2014 Feb 24.
 26. Зверева Н.Н. и др. Коронавирусная инфекция у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(2): 270–276. [Zvereva N.N. i dr. Coronavirus infection in children. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo=Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99(2): 270–276. (In Russ.)]
 27. Никитина И.В., Донников А.Е., Крөг-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(4):16–26. [Nikitiina I.V., Donnikov A.E., Krog-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Degtyareva N.D., Degtyareva A.V. The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in the implementation of COVID-19 in children. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020; 65(4):16–26. (In Russ.)]
 28. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J. Med. Virol*. 2020 Jul; 92(7):747–754.
 29. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022): 245. [Vremennyy`e metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (With COVID-19). *Versiya 15 = Version 15 (22/202/2022)*: 245. (In Russ.)]
 30. Мазанкова Л.Н., Колтунов Н.Е., Анжель А.Е. и др. Детская инфекционная заболеваемость в Москве: проблемы и их решение. *Детские инфекции*. 2016; 1:9–15. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-1-5-9-14> [Mazankova L.N., Koltunov N.E., Anzhel` A.E. i dr. Children's infectious morbidity in Moscow: problems and their solution. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 1:9–15. (In Russ.)]
 31. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Чанышева Р.Ф., Сергеева А.В., Рассохина О.А. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологических инфекций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 4(12):4–12. [Shkarin V.V., Kovalishena O.V., Chany`sheva R.F., Sergeeva A.V., Rassoxina O.A. Clinical and epidemiological features of new poly-etiological infections. *E`pidemiologiya i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and vaccination prevention*. 2018; 4(12):4–12. (In Russ.)]
 32. Маслова И.А., Баранова И.П. Роль метапневмовируса и бокавируса в развитии острых респираторных инфекций у госпитализированных больных в эпидсезоны 2011–2014 гг. в Пензенской области. *Детские инфекции*. 2016; 1:59–63. [Malova I.A., Baranova I.P. The role of metapneumovirus and bocavirus in the development of acute respiratory infections in hospitalized patients in the 2011–2014 epidemics in the Penza region. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 1: 59–63. (In Russ.)]
 33. Jartti T, Hedman K, Jartti L, et al. Human bocavirus – the 5 years. *Rev Med Virol*. 2012 Jan; 22(1):46–64.42.
 34. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. и др. Метапневмовирусная и бокавирусная инфекции в структуре ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2015; 2:5–11. [Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F. i dr. Metapneumovirus and bocavirus infections in the structure of ARVI in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2015; 2:5–11. (In Russ.)]
 35. Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Юдин Р.Ю. и др. Роль нарушений микробиоценоза ротоглотки и кишечника в формировании соматической патологии у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2018; 3:5–10. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-5-10> [Kharlamova F.S., Shamsheva O.V., Yudin R.Yu. i dr. The role of oropharyngeal and intestinal microbiocenosis disorders in the formation of somatic pathology in children with combined mycoplasma and herpesvirus infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 3:5–10. (In Russ.)]
 36. Вартамян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В., Яцышина С.Б., Малышев Н.А. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2010; 3:10–14. [Vartanyan R.V., Shveczova Yu.V., Bunin S.V., Yacyshina S.B., Mal'y`shev N.A. Bokavirus infection in young children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2010; 3:10–14. (In Russ.)]
 37. Monto AS, DeJonge PM, Callar AP, Bazzi LA, Capriola SB, Malosh RE, Martin ET, Petrie JG. Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of Households in Michigan. *The Journal of infectious diseases*. 2020:1–8. DOI: <http://doi.org/10.1093/infdis/jjaa161>
 38. Varghese L, Zachariah P, Varagas C, LaRussa Ph., Demmer R.T., Furuya Yo.E., Whitter S., Reed C., Stockwell M.S., Saiman L. Epidemiology and clinical features of human coronavirus in the pediatric population. *J. Pediatric Infect Dis*. 2018; 7:151–158. DOI: 10.1093/jpids/pix027.
 39. Esper F, Shapiro E.D., Weibel C., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S., Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005; 191(4):499–502. DOI: <https://doi.org/10.1086/428291>.
 40. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакарадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. 3-е издание. М: Педиатр. 2017: 304. [Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakaradze M.D. A feverish child. Diagnostic and treatment protocols. 3-e izdanie. M: *Pediatr = 3rd edition. M: Pediatrician*. 2017: 304. (In Russ.)]

Статья поступила 19.09.2022

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.

Триггерная роль COVID-19 в развитии сахарного диабета 1-го типа и кетоацидоза у ребенка: случай из практики

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

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

Доказано, что вирус SARS-CoV-2 способен инициировать развитие ряда метаболических нарушений, приводя к возникновению сахарного диабета (СД). Учитывая высокую частоту случаев впервые выявленного СД 1-го типа у детей, а также возможные неблагоприятные проспективные последствия, изучение подобных клинических случаев представляется нам крайне актуальной практикой для врачей всех специальностей. Цель: описание клинического случая впервые выявленного СД 1-го типа у ребенка с COVID-19.

В статье представлено общее понимание патогенетически двунаправленной связи между новой коронавирусной инфекцией и сахарным диабетом, приведен клинический случай впервые выявленного СД 1-го типа у ребенка 3 лет 8 месяцев, болеющего COVID-19, а также описан дальнейший этап лечения в профильном эндокринологическом отделении.

Заключение. Приведенный нами клинический случай подтверждает существование патогенетически обусловленной взаимосвязи между COVID-19 и сахарным диабетом 1-го типа у детей. Для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе развития метаболических страданий, необходимо создание единого Глобального реестра пациентов с сахарным диабетом, впервые выявленным в связи с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, дети, сахарный диабет

The trigger role of COVID-19 in the development of type I diabetes mellitus and ketoacidosis in a child: the case from practice

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

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

It has been proven that the SARS-CoV-2 virus is able to initiate the development of a number of metabolic disorders, leading to diabetes mellitus (DM). Given the high frequency of cases of newly diagnosed type 1 diabetes in children, as well as possible adverse prospective consequences, the study of such clinical cases seems to us to be an extremely relevant practice for doctors of all specialties. The aim of the study was to demonstrate of a clinical case of newly diagnosed type 1 diabetes in a child with COVID-19.

The article presents a general understanding of the pathogenetically bidirectional relationship between a new coronavirus infection and diabetes mellitus, presents a clinical case of type 1 diabetes diagnosed for the first time in a child 3 years 8 months with COVID-19, and describes the further stage of treatment in the specialized endocrinology department.

Conclusion. The clinical case presented by us, as well as data obtained as a result of research by domestic and foreign colleagues, confirm the existence of a pathogenetically determined relationship between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus in children. To better understand the mechanisms underlying the development of metabolic suffering, it is necessary to create a single Global registry of patients with diabetes mellitus, first identified in connection with COVID-19.

Keywords: COVID-19, children, diabetes mellitus

Для цитирования: Соколовская В.В., А. А. Литвинова, Н.Н. Смолянкин, А.В. Крикова, Р.С. Козлов. Триггерная роль COVID-19 в развитии сахарного диабета 1-го типа и кетоацидоза у ребенка: случай из практики. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):56-60. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-56-60

For citation: Sokolovskaya V.V., A.A. Litvinova, Smolyankin N.N., A.V. Krikova, R.S. Kozlov. The trigger role of COVID-19 in the development of type I diabetes mellitus and ketoacidosis in a child: the case from practice. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):56-60. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-56-60

Информация об авторах:

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

Литвинова Александра Алексеевна (Litvinova A.), студентка 6 курса лечебного факультета, СГМУ Минздрава РФ, Смоленск; Alexa5582@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2845-9983>

Смолянкин Николай Николаевич (Smolyankin N.), к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней у детей, СГМУ Минздрава РФ, Смоленск; smola2003@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2485-7194>

Крикова Анна Вячеславовна (Krikova A.), д.ф.м., доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, СГМУ Минздрава РФ, Смоленск; anna.krikova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5288-0447>

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

Сахарный диабет (СД) является ведущим неинфекционным хроническим заболеванием, в последние десятилетия достигнувшем характера пандемии [1]. Согласно данным, опубликованным советом экспертов Российской ассоциации эндокринологов в 2022 году, СД полноправно рассматривается как одна из наиболее частых коморбидных патологий, регистрирующихся у пациентов с COVID-19 [2]. В то же

время, на сегодняшний день опубликовано значительное количество крупных РКИ, систематических обзоров и мета-анализов, доказывающих, что вирус SARS-CoV-2 способен запускать каскад патоиммунологических реакций, приводящих, под влиянием многофакторности внешней среды, к развитию сахарного диабета 1-го типа [3–5]. Таким образом, можно с уверенностью утверждать о существовании опреде-

ленной двунаправленной взаимосвязи между СД и COVID-19.

Результаты, полученные в ходе активного изучения последствий дебюта СД в раннем возрасте, особенно актуализируют данную проблему. Так, в когортных исследованиях Gagnum V. et al (2017, $n = 7871$) и Wasag D.R. et al (2018, $n = 3642$), было доказано, что острые диабетические осложнения, такие как диабетический кетоацидоз и гипергликемические реакции, являются ведущей причиной смертности молодых людей в возрасте до 30 лет, повышая риск летального исхода в 3 раза по сравнению с общей популяцией. Кроме того, сахарный диабет связан с многочисленными структурными изменениями в легких, развитием эндотелиальной дисфункции и повышенной склонности к коагулопатиям, что в будущем может стать предиктором тяжелого течения новых эпизодов COVID-19.

Учитывая резкий подъем случаев впервые диагностированного СД 1-го типа у детей в период пандемии COVID-19, а также возможность развития серьезных проспективных последствий, нам представляется особенно необходимым акцентирование внимания на подобных клинических случаях для формирования понимания патогенетических особенностей процесса, повышенной настороженности в отношении данной нозологии, выработки грамотной тактики ведения пациентов с обязательным катамнестическим контролем. Далее приводим одно из собственных наблюдений дебюта сахарного диабета 1-го типа у ребенка на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение. Пациент К., 3 года 8 месяцев, поступил в инфекционный госпиталь ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска 09.03.22 с предварительным диагнозом: Новая коронавирусная вирусная инфекция (НКВИ), средней степени тяжести. Сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный. Кетоацидоз, 2 стадия. Пневмония.

Анамнез жизни без особенностей, привит по возрасту. На диспансерном учете у узких специалистов не состоял. Семейный анамнез, со слов мамы, не отягощен. Аллергологический анамнез без особенностей.

Анамнез заболевания (собран со слов мамы): заболел остро 25.02.22, когда впервые было отмечено повышение температуры тела до 38°C , вялость, снижение эмоционального тонуса. В последующие сутки продолжал лихорадить на фебрильных цифрах. За медицинской помощью обратились к участковому педиатру, которым была рекомендована симптоматическая жаропонижающая терапия. На третьи сутки заболевания (28.02.22) температура нормализовалась, самочувствие ребенка улучшилось. С 03.03.22

(7 дня заболевания) мама заметила у ребенка учащенное мочеиспускание и неутолимую жажду. 06.03.22 (на 10 день болезни) температура тела вновь достигла субфебрильных показателей ($37,5^{\circ}\text{C}$), появился редкий сухой кашель, сонливость. При этом, на фоне удовлетворительного аппетита, за время болезни ребенок потерял в весе 2 кг. 07.03.22 (на 11 день болезни), после эпизода однократной рвоты, обратились за помощью в ЦРБ (Смоленская область, г. Сафоново). Был госпитализирован в условия реанимационного отделения в тяжелом состоянии.

По данным проведенного дополнительного обследования, выявлена выраженная гликемия 21 ммоль/л, глюкозурия 28 ммоль/л, ацетонурия 10 ммоль/л. Проводилась инфузионная терапия, инсулинотерапия — Актрапид 4 Ед в/в, затем 2 Ед п/к в 9:00. 8.03.22 (12 день болезни), уровень глюкозы в крови — $11,2$ ммоль/л. В этот же день ребенок реанимационной бригадой был переведен в АРО СОДКБ (г. Смоленск) с предварительным диагнозом: сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный, стадия декомпенсации, кетоацидоз.

При поступлении в АРО: состояние тяжелое за счет метаболических нарушений, симптомов эндогенной интоксикации. При объективном исследовании: кожные покровы бледно-розовые, сухие, диабетический румянец на щеках. Пальпируются лимфатические узлы $0,5$ см плотно-эластической консистенции, подвижные, безболезненные, не спаянные. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 26 /мин. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 110 /мин. Мочеиспускание учащенное, безболезненное. Проведено лечение: инфузионная терапия, антибактериальная терапия (Цефтриаксон 800 мг в/в 1 раз), противовирусная терапия — Умифеновир (Афлюдол) 100 мг 4 р/день перорально. Был осмотрен детским эндокринологом, назначена инсулинотерапия Актрапидом п/к по схеме: 8:00 — 2 Ед, 13:00 — 2 Ед, 18:00 — 2 Ед, 22:00 — 1 Ед. 09.03.22 проведена обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, обнаружены Rg-признаки двусторонней интерстициальной пневмонии, вероятно вирусной этиологии. Экспресс-тест на COVID-19 — положительный. Ребенок переведен в инфекционный госпиталь ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска.

При осмотре в приемном отделении «КБ№1» 09.03.22 (13-е сутки болезни): состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, респираторного, бронхолегочного синдромов (жесткое дыхание в легких, ослабленное с обеих сторон), а также за счет метаболических нарушений. Ребенок эмоционально лабилен. Периорбитальный цианоз. Слизистое отделяемое из носа. Задняя стенка ротоглотки и небные дужки гиперемированы. ЧДД 26 /мин, уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) — 98%

Таблица 1. Динамика основных лабораторных показателей за период нахождения в инфекционном госпитале ОГБУЗ «Клиническая больница №1» (09.03.22–22.03.22)

Table 1. Dynamics of the main laboratory parameters during the period of stay in the infectious diseases hospital of «Clinical Hospital No. 1» (09.03.22–22.03.22)

| Дата/показатель Date/indicator | Лейкоциты WBC | Нейтрофилы NEU | Лимфоциты LYMP | Моноциты MONO | СОЭ ESR | СРБ CRP | Глюкоза GLU | ЛДГ LDH | АСТ AST |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------|------------|----------------|------------|------------|
| 09.03.22 | 4.78 | 13 | 60.7 | 25.9 | | 5.54 | 17.77 | | |
| 14.03.22 | 3.66 | 14.2% | 66.7 | 17.2 | 15 | 0.5 | 12 | 267 | |
| 18.03.22 | 4.89 | 39.5% | 50.4 | | 18 | 0.6 | 11 | 286 | 38 |
| 21.03.22 | 10.8 | 68.8% | 25.1% | | 15 | 0.3 | 5.7 | 273 | 36 |

лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы (%), лимфоциты (%), моноциты (%), СОЭ — скорость оседания эритроцитов (мм/час), СРБ — С-реактивный белок (мг/л), глюкоза (ммоль/л), ЛДГ — лактатдегидрогеназа (ЕД/л), АСТ — аспаратаминотрансфераза (ЕД/л)

на воздухе. ЧСС=120/мин. Артериальное давление (АД) 105/85 мм рт. ст. Температура тела 37,2°C. По результатам лабораторного исследования (09.03.22): склонность к лейкопении (лейкоциты 4,78 $\times 10^9/\text{л}$), снижение нейтрофилов (13%), лимфоцитоз (60,7%), моноцитоз (25,9%). СРБ (маркер острой фазы воспаления) — 5,54 мг/л. Коагулограмма без патологии. В биохимическом анализе: глюкоза — 17,77 ммоль/л, снижение уровня натрия — 133 ммоль/л, калия — 3,39 ммоль/л, хлора — 93,5 ммоль/л. Прокальцитонин < 0,5 нг/мл. В общем анализе мочи: белок «+», глюкоза «4+», кетоны «4+». В соответствии с методическими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ (версия 2 от 03.07.2020) назначено лечение: противовирусная терапия — лекарственный препарат с иммуномодулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием — интерферон альфа-2b (Interferon alfa-2b) — (Гриппферон) в виде назальных капель 2000 ЕД 5 раз/день интраназально, противовирусный препарат Умифеновир (Umifenovir) — (Арбидол) перорально в виде таблеток по 50 мг 4 раза/день, препарат, восполняющий дефицит калия и магния в организме — Калия и магния аспарагинат (ро-

tassium aspartate & magnesium aspartate) — Аспаркам по ½ табл. 2 раза/день, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с целью дезинтоксикации в объеме физиологических потребностей. Проведена консультация с детским эндокринологом и начата инсулинотерапия инсулином человеческого короткого действия Актропидом п/к под контролем гликемии.

На следующий день (10.03.22) сохраняется состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, респираторного и бронхолегочного синдромов, сопутствующей патологии. Ребенок неактивный, отмечается редкий сухой кашель и снижение аппетита. ЧДД 27/мин, SpO₂ — 98% на воздухе. Температура 36,7°C. В мазке из носоглотки на COVID-19 методом ПЦР от 09.03.22 обнаружена РНК коронавируса 2019 — nCoV. В мазке из ротоглотки от 09.03.22 — *Staphylococcus aureus* 1 степени обсеменения. По данным электрокардиографии (ЭКГ) 10.03.22: синусовый ритм, ЧСС = 132/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. Диффузное снижение процессов восстановления в миокарде. Профиль глюкозы за сутки (ммоль/л):

Таблица 2. Динамика уровня глюкозы (22.03.22–01.04.22)

Table 2. The dynamics of glucose levels (22.03.22–01.04.22)

| Время/дата time/date | 24.03.2022 | 27.03.2022 | 30.03.2022 |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Натощак | 5 ммоль/л | 5,27 ммоль/л | 4,5 ммоль/л |
| 10.00 | 9,91 ммоль/л | 11,89 ммоль/л | 6,9 ммоль/л |
| 12.30 | 14,91 ммоль/л | 6,92 ммоль/л | 7,5 ммоль/л |
| 15.00 | 15,58 ммоль/л | 19,3 ммоль/л | 4,57 ммоль/л |
| 17.30 | 14,33 ммоль/л | 10,05 ммоль/л | 5,31 ммоль/л |
| 20.00 | 14,89 ммоль/л | 11,66 ммоль/л | 5,25 ммоль/л |
| 22.00 | 12,31 ммоль/л | 8,13 ммоль/л | 10,75 ммоль/л |
| 3.00 | 6,62 ммоль/л | 10,91 ммоль/л | 6,04 ммоль/л |
| 7.00 | 3,48 ммоль/л | 6,48 ммоль/л | 4,63 ммоль/л |

15.3-15.2-7.5-12.3-6.9-14.2. Продолжено лечение. На основании клинических, лабораторных и инструментальных критериев установлен клинический диагноз: Основной: новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная методом ПЦР от 09.02.22 №8235, среднетяжелое течение. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии, острое течение. ДН 0. Сопутствующий: сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный, стадия декомпенсации, кетоацидоз.

С 11.03 добавлен протофан п/к. На фоне проводимого лечения состояние ребенка с положительной динамикой за счет купирования симптомов интоксикации, респираторного и бронхолегочного симптомов. Ребенок активный, аппетит повышен, сон сохранен. Не температурит. Подробная динамика лабораторных показателей отражена в таблице 1. ПЦР тест на SARS/COV- 2 от 18.03.22 — отрицательный. На контрольной рентгенограмме (18.03.22) — признаки двусторонних интерстициальных изменений без видимой инфильтрации — могут соответствовать остаточным проявлениям двусторонней полисегментарной пневмонии. На ЭКГ (18.03.22): синусовая аритмия. ЧСС=80—85/мин. Вертикальное положение ЭОС. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. Диффузные изменения в миокарде. Лечение ребенка в условиях инфекционного госпиталя осуществлялось под контролем детского эндокринолога и согласовывалась с главным детским эндокринологом Департамента Смоленской области по здравоохранению Алимовой И.Л.

22.03.22 (26 день от дебюта заболевания) в состоянии средней степени тяжести за счет впервые выявленного сахарного диабета I типа и лабильного уровня гликемии, но отчетливой положительной динамикой в виде купирования интоксикационного, респираторного и бронхо-легочного синдромов, ребенок был переведен для дальнейшего лечения в эндокринологическое отделение ОГБУЗ «СОДКБ» г. Смоленска, где находился в течение 10 последующих дней. Уровень глюкозы на момент перевода составлял 5,7 ммоль/л. Динамика уровня глюкозы отражена в таблице 2.

По данным ЭКГ от 23.03.2022 — ритм синусовый, ЧСС 86 в мин., брадикардия — горизонтальное положение ЭОС. Снижен вольтаж R в стандартных, усиленных отведениях. Учитывая диагностически значимые изменения на электрокардиограмме, по назначению кардиолога пациенту было проведено Холтеровское мониторирование ЭКГ и Эхо-КГ исследование, по результатам которых даны рекомендации и обозначены сроки повторных обследований с целью отслеживания динамики состояния сердечно-сосудистой системы.

За время лечения ребенка в условиях детского эндокринологического отделения была подобрана

схема инсулинотерапии, уровень глюкозы достиг целевых значений, пройдено обучение в школе диабета. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, значительно изменившая привычный образ жизни, в настоящее время сталкивается с другой крупной пандемией — сахарным диабетом. Появляется всё больше данных, свидетельствующих об ухудшении гликемического контроля, включая эпизоды диабетического кетоацидоза и гиперосмолярной гликемии у пациентов, перенесших НКВИ [8]. Для оптимизации существующих классификаций и разработки индивидуально ориентированных подходов к терапии, необходимо четкое понимание патофизиологических особенностей различных фенотипов сахарного диабета. Так, в приведенном нами клиническом случае СД был, вероятно, индуцирован новой коронавирусной инфекцией. Известно, что при COVID-19 развиваются серьезные нарушения со стороны клеточного и гуморального иммунитета, которые могут эволюционировать в аутоиммунные реакции и вызывать повреждение поджелудочной железы (ПЖЖ), гибель В-клеток и, как следствие, абсолютный дефицит инсулина. Кроме того, сама системная провоспалительная реакция может играть роль в повышении резистентности к инсулину и клеточной дисфункции [9]. Зарубежными коллегами высказано предположение и о возможности влияния вируса SARS-CoV-2 непосредственно на ПЖЖ путем воздействия на мРНК ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) эндо- и экзокринных клеток. После эндоцитоза SARS-CoV-2 подавляет экспрессию ACE2, что приводит к неконтролируемому действию ангиотензина II (в первую очередь через подтип рецептора AT1). В результате уменьшается приток крови к тканям, нарушается передача сигналов инсулина на клеточно-рецепторном уровне, повышается уровень окислительного стресса. Происходит уменьшение секреции инсулина и, наоборот, увеличение процессов липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза в печени и скелетных мышцах, что приводит к существенному повышению уровня глюкозы в крови [10]. Открытым остается вопрос временных сроков, требующихся для развития сахарного диабета у генетически предрасположенных лиц после воздействия триггерного фактора. Однако, как показано в приведенном нами клиническом случае, с начала пандемии COVID-19 мы часто наблюдаем фактически параллельное развитие двух нозологий с некоторым клиническим преобладанием НКВИ. Для детей младшего возраста более типично острое начало, быстрое прогрессирование симптоматики вплоть до развития кетоацидоза, что подтверждается опи-

санным нами наблюдением и данными мировой литературы [11].

Стоит отметить, что значительный вклад в повышении уровня впервые выявленного СД у детей играют и меры социального дистанцирования, принятые ВОЗ для снижения заболеваемости COVID-19. Ограничение физической активности, нездоровое питание и увеличение веса, безусловно, серьезно повышают метаболический риск и являются предикторами более тяжелого и агрессивного течения новой коронавирусной инфекции.

Заключение

В приведенном нами клиническом наблюдении описан случай быстро манифестировавшего впервые выявленного сахарного диабета 1-го типа у ребенка 3 лет 8 месяцев на фоне новой коронавирусной инфекции. Стоит признать, что мы значительно продвинулись вперед в понимании особенностей и закономерностей НКВИ, однако очень многое нам только предстоит узнать и изучить. Безусловно, существуют и другие патогенетические механизмы, обуславливающие двунаправленную связь между СД и COVID-19, познать которые мы сможем лишь путем тщательной характеристики всех встречающихся клинических кейсов. Мы можем воспользоваться опытом зарубежных коллег, создавших Глобальный реестр пациентов с сахарным диабетом, впервые выявленным в связи с COVID-19, и разработать собственную единую базу данных, охватывающую все регионы страны, для лучшего понимания особенностей клинической картины двух заболеваний при условии их взаимного влияния друг на друга.

Литература/References:

1. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020 Sep; 39:101044. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.
2. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Никонова Т.В. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2022; 25(1):27–49. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Nikonova T.V. et al. Glycemic control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: consensus decision of the Council of Experts of the Russian Association of Endocrinologists. *Diabetes Mellitus.* 2022; 25(1):27–49. (In Russ.)]

3. Wu Z.H., Tang Y., Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021 Feb; 58(2):139–144. doi: 10.1007/s00592-020-01546-0.
4. Gottesman B.L., Yu J., Tanaka C., Longhurst C.A., Kim J.J. Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes Among US Children During the COVID-19 Global Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2022 Apr 1; 176(4):414–415. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5801.
5. Rahmati M., Keshvari M., Mirnasuri S., Yon D.K., Lee S.W., Il Shin J., Smith L. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022 Nov; 94(11):5112–5127. doi: 10.1002/jmv.27996.
6. Gagnum V., Stene LC, Jenssen TG, Berteussen LM, Sandvik L, Joner G, Njølstad PR, Skriverhaug T. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet Med.* 2017 Jan; 34(1):56–63. doi: 10.1111/dme.13114.
7. Wasag D.R., Gregory JW, Dayan C, Harvey JN; Brecon Group. Excess all-cause mortality before age 30 in childhood onset type 1 diabetes: data from the Brecon Group Cohort in Wales. *Arch Dis Child.* 2018 Jan; 103(1):44–48. doi: 10.1136/archdischild-2016-312581.
8. Scheen A.J., Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab.* 2020 Sep; 46(4):265–271. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008.
9. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab.* 2021 Mar; 47(2):101204. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002.
10. Zhang T Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, Zhang S. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022 Nov 15; 20(1):444. doi: 10.1186/s12916-022-02656-y.
11. Хайдарова Ф.А., Алимова Н.У., Алиева А.В., Садыкова А.С., Арипова М.Д. Влияние COVID-19-инфекции на развитие сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. *Сахарный диабет.* 2022; 25(1):21–26. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12785> [Khaydarova F.A., Alimova N.U., Alieva A.V., Sadykova A.S., Aripova M.D. Impact of COVID-19 infection on the development of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Diabetes Mellitus.* 2022; 25(1):21–26. (In Russ.)]

Статья поступила 13.02.2023

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 тяжелой сальмонеллезной инфекции, осложненной острым повреждением почек у ребёнка 8 лет

О. Б. КОВАЛЕВ¹, О. В. МОЛОЧКОВА¹, В. В. ЛУЦЕНКО¹, А. А. САХАРОВА²,
А. А. КОЗЛОВА², А. А. КОРСУНСКИЙ², Е. В. ГАЛЕЕВА²

¹РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия

Описано клиническое наблюдение сальмонеллезной инфекции (высев *Salmonella enteritidis*) у ребенка 8 лет, протекавшей по инвазивному типу диарей в виде гастроэнтероколита с выраженным токсикозом и эксикозом II степени. В динамике данная инфекция осложнилась острым повреждением почек. Лабораторно отмечались воспалительные изменения (повышение С-реактивного белка, прокальцитонина, нейтрофилез), коагулопатия (повышение Д-димера, фибриногена со снижением АЧТВ), метаболический ацидоз, азотемия (повышение мочевины, креатинина), фильтрационные нарушения, мочевого синдром (протеинурия до 0,495 г/л в разовой порции, цилиндрурия, бактериурия, эритроцитурия до 5850/мл). При УЗИ выявлены выраженные явления мезаденита, воспалительные изменения кишечника, холестаза, увеличение размеров и эхогенности паренхимы обеих почек. Диагностировано острое повреждение почек 2 степени по KDIGO (повышение сывороточного креатинина более, чем в 3 раза) преренального генеза. В результате проведенного комплексного лечения получена положительная динамика и ребенок выписан под амбулаторное наблюдение.

Ключевые слова: сальмонеллез, острое повреждение почек, дети, инфекция, острые кишечные инфекции, бактериальные кишечные инфекции

A clinical case of severe salmonella infection complicated by acute kidney injury in an 8-year-old child

O. B. Kovalev¹, O. V. Molochkova¹, V. V. Lutsenko¹, A. A. Sakharova²,
A. A. Kozlova², A. A. Korsunsky², E. V. Galeeva²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

A clinical observation of a Salmonella infection (seeding *Salmonella enteritidis*) in an 8-year-old child with invasive diarrhea in the form of gastroenterocolitis with severe toxicosis and exsiccosis of II degree is described. In dynamics, this infection was complicated by acute kidney injury. Inflammatory changes (increased C-reactive protein, procalcitonin, neutrophilia), coagulopathy (increased D-dimer, fibrinogen), metabolic acidosis, azotemia (increased urea, creatinine), filtration disorders, urinary syndrome (proteinuria up to 0.495 g/l in a single serving, cylindruria, bacteriuria, erythrocyturia up to 5850/ml). Ultrasound revealed pronounced phenomena of mesadenitis, inflammatory changes in the intestine, cholestasis, an increase in the size and echogenicity of the parenchyma of both kidneys. Acute kidney injury of the 2nd degree according to KDIGO (increase in serum creatinine by more than 3 times) of prerenal origin was diagnosed. As a result of the complex treatment, a positive trend was obtained and the child was discharged under outpatient supervision.

Keywords: salmonellosis, acute kidney injury, children, infection, acute intestinal infections, bacterial intestinal infections

Для цитирования: Ковалев О.Б., О.В. Молочкова, В.В. Луценко, А.А. Сахарова, А.А. Козлова, А.А. Корсунский, Е.В. Галеева. Клинический случай тяжелой сальмонеллезной инфекции, осложненной острым повреждением почек у ребёнка 8 лет. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):61-64.

doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-61-64

For citation: Kovalev O.B., O.V. Molochkova, V.V. Lutsenko, A.A. Sakharova, A.A. Kozlova, A.A. Korsunsky, E.V. Galeeva. A clinical case of severe salmonella infection complicated by acute kidney injury in an 8-year-old child. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2023; 22(2):61-64.

doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-61-64

Информация об авторах:

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>

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>

Луценко Валерия Владимировна (Lutsenko V.), студент 6 курса РНИМУ им. Н.И. Пирогова, valeria-pat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1000-3152>

Сахарова А.А. (Sakharova A.), заведующий 3 инфекционного отделения ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; elengaleeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6373-2987>

Козлова Анна Александровна (Kozlova A.), врач 3 инфекционного отделения ДГКБ N 9 им. Г.Н. Сперанского, susliki03@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6567-9478>

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

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

Сальмонеллез сохраняет свою актуальность, несмотря на снижение заболеваемости в последние годы, лидируя среди бактериальных возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ) и занимая третье место в очагах групповой заболеваемости (после ОКИ вирусной этиологии). Преобладают

сальмонеллезы, вызванные сальмонеллами группы D (76,8%) [1].

При ОКИ у детей возможно развитие тяжелых форм и неблагоприятного течения. Среди вероятных причин развития летальных исходов у детей младшего возраста на фоне ОКИ были названы следующие: аспирацион-

ный синдром, сочетание с респираторной патологией, осложнения в виде острого повреждения почек в составе гемолитико-уремического синдрома или изолированно, тяжелая фоновая соматическая патология [2].

Бактериальные инвазивные возбудители ОКИ (сальмонеллы, шигеллы и др.) вызывают местное и системное воспаление в эпителии кишечника из-за действия токсинов и изменения цитокинового баланса [3–6]. Эндотоксины возбудителей и дегидратация играют существенную роль в развитии осложнений ОКИ [4, 5]. Поражение почек при инфекциях происходит в результате действия циркулирующего патогена и его токсинов, возможно развитие иммунного воспаления в клубочках, эпителии канальцев или интерстиции, появление в паренхиме почек таких же характерных изменений, как и в других органах (гранулемы и т.д.), и различные сочетания [4–6]. Дегидратация при кишечных инфекциях также является важной причиной развития повреждения почек у детей. В последнее время используют как более широкое понятие — острое повреждение почек (ОПП) в результате вторичных структурных или функциональных изменений почек.

Различные тяжелые осложнения, в том числе с поражением почек, в результате воздействия токсинов, иммунного воспаления, дегидратации при ОКИ у детей могут вызывать трудности диагностики и ведения [7–12].

Приводим собственное клиническое наблюдение сальмонеллеза у ребенка 8 лет, осложнившегося острым повреждением почек. Получено информированное согласие законных представителей.

Клинический случай.

Анамнез заболевания. Мальчик, 8 лет, заболел остро 12.03.2022, появились боли в животе и многократный разжиженный стул. В последующие дни сохранялась лихорадка до 39,0°C, многократная рвота и разжиженный стул. На 4 день болезни 15.03 отмечалась слабость, лихорадка, многократная рвота, ребенок был госпитализирован в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского в инфекционное отделение.

Эпидемиологический анамнез. Около двух недель назад вернулся из г. Сочи. Со слов матери, накануне ел яичницу и котлеты (полуфабрикаты), места общепита не посещал, воду из открытых водоемов не употреблял. Другие члены семьи здоровы.

Анамнез жизни. Развивался в соответствии с возрастом, привит по календарю. Перенес ветряную оспу, ОРВИ. Аллергические реакции в виде ринореи на шерсть животных, пыль, в виде сыпи — на шоколад. Наблюдается у аллерголога.

При поступлении состояние тяжелое, вялый, капризный. Кожные покровы бледно-розовые, яркая гиперемия щек. Влажность кожи пониженная. Тургор сохранен. Слизистые ротоглотки розовые. Отмечается сухость, гиперемия красной каймы губ, инъецированность склер, периорбитальные тени. Носовое дыхание свободное, ЧДД 18/мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов, одышки нет. Давление 90/60 мм.рт.ст., ЧСС 112/мин.

Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык сухой, с белым налетом. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в параумбиликальной области. Сохраняется многократная рвота, разжиженный стул зеленого цвета с примесью слизи. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочеиспускание свободное. Диурез снижен. Менингеальных и очаговых симптомов нет.

Предварительное заключение: ребенок 8 лет, с высоким титром IgG к SARS-CoV-2 (553,63 U/ml), перенесший COVID-19 без клинических проявлений, поступил на 4-й день заболевания с клиникой острого инфекционного гастроэнтероколита, тяжелой формы, осложненного инфекционным токсикозом и эксикозом 2 степени.

Проведено лабораторное обследование. В общем анализе крови (от 15.03) отмечались признаки бактериального воспаления: гемоглобин — 132 г/л, эритроциты — 4,81 млн/мкл, тромбоциты — 251,0 × 10³/мкл, лейкоциты — 4,77 × 10³/мкл, повышение СОЭ — 68 мм/ч, нейтрофилез до 83,9%, со сдвигом влево (палочкоядерных — 48%). В биохимическом анализе крови (от 15.03) выражен воспалительный процесс — повышение С-реактивного белка (СРБ) — 229,6 мг/л, прокальцитонина — 18,28 нг/мл; азотемия — мочевины 23,1 ммоль/л, креатинин 216,93 мкмоль/л; альбумин 31 г/л, липокалин — 92,8 нг/мл, альбумин/креатининовый индекс = 13, что может свидетельствовать об инфекционно-токсическом повреждении почек. Исследование газов крови, оксиметрия крови (от 15.03) рН — 7,428, лактат — 1,1 ммоль/л, рСО₂ — 29,6 мм. рт. ст., рО₂ — 51 мм. рт. ст., ВЕ (–4,4) — субкомпенсированный метаболический ацидоз.

В коагулограмме (от 15.03) — коагулопатия: повышение D-димера — 1864 нг/мл, фибриногена — 8,37 г/л, со снижением АЧТВ — 24,6 с.

В общем анализе мочи (от 15.03) — бактериурия — 1649,9 кол/мкл, цилиндрурия — 2,3 кол/мкл, гематурия — 22,4 кол/мкл, протеинурия — 0,42 г/л — мочевого синдрома. Анализ мочи по Нечипоренко (от 16.03) — цилиндрурия — 160 кол/мл, гематурия — 5850 кол/мл.

По данным инструментальных исследований, при ультразвуковом исследовании брюшной полости (15.03) выявлен холестаз, диффузные изменения стенок кишечника, реактивная гиперплазия мезентериальных лимфатических узлов. При ультразвуковом исследовании почек — диффузные изменения паренхимы обеих почек, увеличение суммарного объема обеих почек, ИПМ (0,33–0,34%).

Таким образом, у ребенка с клиникой острого гастроэнтероколита тяжелой формы (токсикоз, лихорадка, многократная рвота и жидкий стул со слизью, зеленью до 15 раз/сутки) при обследовании выявлены признаки воспаления (повышение СРБ, прокальцитонина, нейтрофилез), эксикоза (высокий гематокрит до 41,5%), коагулопатия (повышение D-димера, фибриногена), субкомпенсированный метаболический ацидоз, азотемия (повышение мочевины, креатинина), фильтрационные

нарушения (цистатин С — 1,54 мг/л), мочевого синдром (протеинурия, выраженная цилиндрурия, бактериурия, эритроцитурия), при УЗИ — выраженные явления мезаденита, воспалительные изменения кишечника, холестаза, увеличение размеров и экзогенности паренхимы обеих почек. У ребенка имеет место острое повреждение почек 2 степени по KDIGO (повышение сыровоточного креатинина более, чем в 3 раза) преренального генеза. Отмечен повышенный уровень липокалина мочи (92,8 нг/мл), альбумин/креатининовый индекс = 13, СКФ по Шварцу = 22 мл/мин/1,73м², что может соответствовать инфекционно-токсическому повреждению почек.

Ребенку была назначена дезинтоксикационная, регидратационная и инфузионная терапия 60 мл/кг/сутки, антибактериальная (цефтриаксон + сульбактам) в/в 1,5 г x 2 раза 14 дней), антикоагулянтная терапия (гепарин натрия п/к 1250 МЕ x 4 раза под контролем коагулограммы, дипиридамол (курантил) 25 мг x 3 раза 15 дней).

В бактериологическом анализе кала (от 17.03) — высеив *Salmonella enteritidis* (антибиотикограмма — ампициллин — R; ко-тримоксазол (бисептол), фуразолидон, хлорамфеникол, цефтриаксон, цiproфлоксацин — S).

Проводился динамический контроль показателей воспаления, коагулограммы, азотемии, мочевого синдрома и функционального состояния почек. Отмечалась в динамике нормализация показателей общего анализа крови, воспалительного процесса, купирование ацидоза, азотемии и мочевого синдрома. Общий анализ крови (от 24.03) — гемоглобин — 113 г/л, эритроциты — 4,08 млн/мкл, тромбоциты — 372,0 x 10³/мкл, лейкоциты — 7,17 x 10³/мкл, повышение СОЭ — 23 мм/ч. Биохимический анализ крови — мочевины — 15,4 ммоль/л, креатинин — 102,39 мкмоль/л, СКФ по Шварцу — 61,7 мл/мин/1,73м² — нормализация. Снижение маркеров воспаления — СРБ — 123,1 мг/л, прокальцитонин — 2,69 нг/мл. Липокалин (от 21.03) — 23,0 нг/мл — норма. Коагулограмма (от 21.03) — D-димер — 1027 нг/мл, фибриноген — 4,14 г/л, АЧТВ -32,5 с — улучшение.

Общий анализ мочи (от 24.03) — бактериурия — 26,3 кол/мкл, цилиндрурия — 1,79 кол/мкл, гематурия — 3,2 кол/мкл, протеинурия — 0,02 г/л — нормализация показателей. Анализ мочи по Нечипоренко (от 21.03) — цилиндрурия — 64 кол/мл, гематурия — 330 кол/мл.

При последующих ультразвуковых исследованиях брюшной полости и почек отмечалась положительная динамика, а от 24.03 — эхографической патологии не обнаружено.

Был поставлен окончательный диагноз: A02.0 Сальмонеллезный (высев *Salmonella enteritidis*) гастроэнтероколит, тяжелая форма. Токсикоз с эксикозом 2 ст.

Осложнение основного заболевания: N17.8 Острое почечное повреждение 2 ст. по KDIGO преренального характера.

Сопутствующие заболевания: R76.0 Высокий титр антител IgG к SARS-CoV-2.

За время пребывания в отделении отмечалась выраженная положительная динамика за счет купирования интоксикационного, гастроинтестинального, болевого абдоминального синдромов, эксикоза. Ребенок активен, не лихорадит. По результатам лабораторных данных так же отмечено выраженное улучшение (снижение СРБ, прокальцитонина, купированы явления азотемии, коагулопатии, моча санирована). Курс антибактериальной терапии цефтриаксоном завершен. Ребенок был выписан на 11 день лечения с улучшением под амбулаторно-поликлиническое ведение с рекомендациями плановой госпитализации в нефрологическое отделение.

Заключение

Острые кишечные инфекции могут осложняться токсикозом с эксикозом, нарушением гемодинамики и функций различных органов, в том числе почек. Такие случаи описаны при различных инвазивных кишечных инфекциях — иерсиниозе, шигеллезе, сальмонеллезе и других. Было показано, что у 21,9% детей с ОКИ, госпитализированных в реанимационное отделение, диагностирована преренальная острая почечная недостаточность (ОПН). Ренальная ОПН встречается реже (9,8%), основной ее причиной у детей является типичный ГУС, ассоциированный с инфекционной этиологией диареи (75% детей с ОПН) [8].

В исследовании, проведенном у детей с гемоколитом, были выявлены предрасполагающие факторы развития острого повреждения почек, таковыми явились инвазивные диареи у детей раннего возраста (до 3 лет — 89,5%), искусственный/смешанный вид вскармливания (52,6%/36,8%), патология беременности, заболевания матери в первом триместре беременности (84,2%) и поздний срок поступления в стационар (89,5% поступили на 4,9 ± 0,2 день заболевания) [9].

Многие авторы подчеркивают трудности диагностики и дифференциальной диагностики при осложненных формах бактериальных ОКИ у детей [5, 7, 10, 11, 12]. Так, Гончар Н.В. с соавт. описывают различные маски осложненного течения сальмонеллеза, в том числе с поражением почек у детей [11]. Другие авторы приводят клинический пример развития ОПН у ребенка с генерализованной формой иерсиниозной инфекции с диагностическими трудностями [7].

Наше клиническое наблюдение демонстрирует осложненное течение сальмонеллезной инфекции с поражением почек. Острая кишечная инфекция, протекавшая по инвазивному типу диареи в виде гастроэнтероколита с выраженным токсикозом и эксикозом II степени, в динамике осложнилась острым повреждением почек. Нельзя также исключить влияния на течение заболевания последствий бессимптомно перенесенной новой коронавирусной инфекции, так как были обнаружены антитела класса IgG к SARS-CoV-2 в высоком титре. Так, мы уже описывали два клинических случая у детей с наличием антител к данному коронавирусу на фоне иерсиниозной и сальмонеллезной инфекции с выражен-

ной воспалительной реакцией, потребовавших дифференциальной диагностики с мультисистемным воспалительным синдромом [10]. У обоих больных отмечалась выраженная интоксикация и лихорадка, полиморфная клиника с диарейным синдромом и токсическим поражением почек.

Необходимо проявлять настороженность при ведении больных с бактериальными кишечными инфекциями в плане возможного нарушения функции почек вплоть до развития острого повреждения почек.

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. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022:340. (In Russ.)]
- Подколзин А.Т., Веселова О.А., Яковенко М.Л., Коновалова Т.А., Петухов Д.Н., Яцышина С.Б., Воробьева Н.С., Шипулин Г.А. Этиология летальных исходов у детей младшего возраста на фоне острых диарейных заболеваний в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2013; 2: 38–44.
[Podkolzin A.T., Veselova O.A., Yakovenko M.L., Konovalova T.A., Petukhov D.N., Yatsyshina S.B., Vorobieva N.S., Shipulin G.A. Etiology of lethal outcomes in young children with acute diarrheal disease in the Russian Federation. *Infektsionnye Bolezni=Infectious Diseases*. 2013; 2:38–44. (In Russ.)]
- Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В., Чугунова О.Л., Вдовина Д.М. Развитие острого повреждения почек у детей с острыми кишечными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(5):118–125.
DOI:10.20953/1817-7646-2020-5-118-125
[Greibenkina E.Yu., Usenko D.V., Chugunova O.L., Vdovina D.M. Development of acute kidney injury in children with acute intestinal infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020; 15(5):118–125. (In Russ.)]
- Hodges K., Gill R. Infectious diarrhea: cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes*. 2010; 1 (1):4–21.
- Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В., Чугунова О.Л. Ранняя диагностика нарушения функции почек у детей при острых кишечных инфекциях. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(4):29–36.
DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-29-36
[Greibenkina E.Yu., Usenko D.V., Chugunova O.L. Early diagnosis of impaired renal function in children with acute intestinal infections. *Infektsionnye Bolezni=Infectious Diseases*. 2021; 19(4):29–36. (In Russ.)]
- Климова О.И., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В., Алексеева Л.А., Монахова Н.Е. Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(3):11–16.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-11-16>
[Klimova O.I., Gonchar N.V., Lobzin Yu.V., Alekseeva L.A., Monakhova N.E. Features of the cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019;18(3):11–16. (In Russ.)]
- Богвилене Я.А., Мартынова Г.П., Строганова М.А., Лаптева А.А. Развитие острой почечной недостаточности у ребенка с генерализованной формой иерсиниозной инфекции. *Детские инфекции*. 2022; 21(3):65–67.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-65-67>
[Bogvilene Y.A., Martynova G.P., Stroganova M.A., Lapteva A.A. 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. (In Russ.)]
- Парфенчик И.В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018; 16(3):333–336.
DOI 10.25298/2221-8785-2018-16-3-333-336
[Parfenchik I.V. Kidney damage in children with severe forms of acute intestinal infections. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta=Journal of Grodno State Medical University*. 2018; 16(3):333–336. (In Russ.)]
- Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Имамова И.А., Ибрагимова Н.У., Игамбердиева С.Д. Факторы развития острого почечного повреждения при острых инфекционных диареях, протекающих с гемоколитом, у детей. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(5): 123–129.
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-123-129>
[Tuychiev L.N., Ahkmedova M.D., Imamova I.A., Ibragimova N.U., Igamberdieva S.D. Predisposing factors contributing to the development of renal dysfunction in acute infectious diarrhea associated with hemocolitis (AIDH). *Journal Infectology*. 2020; 12(5):123–129. (In Russ.)]
- Мазанкова Л.Н., Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Ильина Н.О., Сахарова А.А., Галеева Е.В., Корсунский А.А., Лузан П.Ю. К вопросу дифференциальной диагностики бактериальных инфекций и педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома в период эпидемии COVID-19. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100(6):162–167.
DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-162-167
[Mazankova L.N., Molochkova O.V., Kovalev O.B., Shamsheva O.V., Ilyina N.O., Sakharova A.A., Galeeva E.V., Korsunsky, P.Yu. Luzan. On the issue of differential diagnosis of bacterial infections and pediatric multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (6):162–167. (In Russ.)]
- Гончар Н.В., Александров С.В., Беззатеева Н.М. [и др.]. Клинические маски осложненного течения сальмонеллеза у детей. *Детская медицина Северо-Запада*. 2013. 4(4):30–35.
[Gonchar N.V., Aleksandrov S.V., Bezzateeva N.M. [et al.] Clinical masks of the complicated course of salmonellosis in children. *Detskaya Meditsina Severo-Zapada*. 2013. 4(4):30–35. (In Russ.)]
- Чугунова О.Л., Гребёнкина Е.Ю., Усенко Д.В., Володина И.И. [и др.]. Значение цистатина С и различных методик подсчета скорости клубочковой фильтрации в оценке нарушений функции почек у детей с острыми кишечными инфекциями. *Альманах клинической медицины*. 2021; 49(3):197–206.
doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-018.
[Chugunova O.L., Grebyonkina E.Y., Usenko D.V., Volodina I.I. et al. The value of cystatin C and various methods of calculating the glomerular filtration rate in the assessment of renal dysfunction in children with acute intestinal infections. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2021; 49(3):197–206 (In Russ.)]

Статья поступила 24.10.2022

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

Клинический случай инфекционного мононуклеоза сочетанной этиологии (ВЭБ + ЦМВ) на фоне апластической анемии у подростка

Е. Б. ПАВЛОВА, Д. О. ИВАНОВ, В. Н. ТИМЧЕНКО, Н. В. ПАВЛОВА,
А. Н. НАЗАРОВА, Г. В. КОНДРАТЬЕВ, Т. М. ЧЕРНОВА, А. В. ФЕДОРОВА,
А. А. ДАНИЛИНА, О. В. БУЛИНА

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

Инфекционный мононуклеоз различной этиологии занимает одно из лидирующих мест в структуре детских инфекционных болезней. Известно, что после перенесенного инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной или цитомегаловирусной этиологии существует риск агранулоцитоза, может возникать апластическая анемия с панцитопенией. Сочетание двух вирусов в этиологии инфекционного мононуклеоза, как правило, сопровождается тяжелыми формами заболевания и высоким риском осложнений. Представлен клинический случай тяжелой формы инфекционного мононуклеоза сочетанной этиологии на фоне апластической анемии (АА) у подростка в возрасте 15 лет 9 мес. Высокий риск развития септических осложнений при АА в период разгара ИМ явился основанием для отмены циклоспорина, основного средства лечения апластической анемии у пациента. Применение комплексной терапии, включающей этиотропные средства, трансфузии донорских компонентов крови, внутривенные иммуноглобулины, позволили стабилизировать состояние больного по инфекционному мононуклеозу и добиться положительной динамики. В то же время декомпенсация состояния по АА на фоне острой инфекции потребовала дальнейшего лечения пациента в специализированном гематологическом стационаре.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, герпесвирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, апластическая анемия, панцитопения

A clinical case of infectious mononucleosis combined etiology (EBV + CMV) on the background of aplastic anemia in a teenager

E. B. Pavlova, D. O. Ivanov, V. N. Timchenko, N. V. Pavlova, A. N. Nazarova,
G. V. Kondratiev, T. M. Chernova, A. V. Fedorova, A. A. Danilina, O. V. Bulina

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Infectious mononucleosis of various etiologies occupies one of the leading places in the structure of childhood infectious diseases. It is known that after suffering Epstein-Barr infectious mononucleosis of viral or cytomegalovirus etiology, there is a risk of agranulocytosis, and aplastic anemia with pancytopenia may occur. The combination of two viruses in the etiology of infectious mononucleosis is usually accompanied by severe forms of the disease and a high risk of complications. A clinical case of a severe form of infectious mononucleosis of combined etiology against the background of aplastic anemia (AA) in a teenager aged 15 years and 9 months is presented. The high risk of developing septic complications in AA during the height of MI was the basis for the abolition of cyclosporine, the main treatment for aplastic anemia in a patient. The use of complex therapy, including etiotropic agents, transfusions of donor blood components, intravenous immunoglobulins, made it possible to stabilize the patient's condition for infectious mononucleosis and achieve positive dynamics. At the same time, decompensation of the state according to AA against the background of an acute infection required further treatment of the patient in a specialized hematological hospital.

Keywords: infectious mononucleosis, herpesviruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, aplastic anemia, pancytopenia

Для цитирования: Павлова Е.Б., Д.О. Иванов, В.Н. Тимченко, Н.В. Павлова, А.Н. Назарова, Г.В. Кондратьев, Т.М. Чернова, А.В. Федорова, А.А. Данилина, О.В. Булина. Клинический случай инфекционного мононуклеоза сочетанной этиологии (ВЭБ + ЦМВ) на фоне апластической анемии у подростка. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):65-68. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-65-68

For citation: Pavlova E.B., D.O. Ivanov, V.N. Timchenko, N.V. Pavlova, A.N. Nazarova, G.V. Kondratiev, T.M. Chernova, A.V. Fedorova, A.A. Danilina, O.V. Bulina. A clinical case of infectious mononucleosis combined etiology (EBV + CMV) on the background of aplastic anemia in a teenager. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):65-68. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-65-68

Информация об авторах:

Павлова Елена Борисовна (Pavlova E., PhD), к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики СПбГПМУ; infarm@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7596-1004>

Иванов Дмитрий Олегович (Ivanov D., MD, PhD), д.м.н., профессор, ректор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; doivanov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

Тимченко Владимир Николаевич (Timchenko V., MD, PhD), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ; timchenko220853@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4068-1731>

Павлова Наталья Валерьевна (Pavlova N., PhD), к.м.н., заведующая инфекционным отделением №1 СПбГПМУ, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ; pnv2403@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0661-6477>

Назарова Анна Николаевна (Nazarova A.), ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ; anyuta19@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4678-4328>

Кондратьев Глеб Валентинович (Kondratiev G.), ассистент кафедры детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ; pbgvk@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1462-6907>

Чернова Татьяна Маратовна (Chernova T., PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ; t-chernova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4845-3757>

Федорова Анна Владимировна (Fedorova A.), ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ; aanna.fedorova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-00032870-4344>

Данилина Анна Андреевна (Danilina A.), студентка 5 курса СПбГПМУ; dr.danilinaaa@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2733-7490>

Булина Оксана Владимировна (Bulina O., PhD), к.м.н., доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО СПбГПМУ; oxanabulina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777>

Инфекционный мононуклеоз (ИМ), вызванный вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), а также их сочетанием, является наиболее частой формой герпесвирусных инфекций у детей [1]. Актуальность герпесвирусных инфекций связана с довольно ранним инфицированием вирусами данного семейства (80% детей становятся серопозитивными к 5 годам) и пожизненной их персистенцией после перенесенного острого заболевания [1, 2]. У большинства больных инфекционным мононуклеозом отмечаются типичные клинические признаки, заболевание протекает благоприятно и заканчивается выздоровлением [3, 4]. В то же время взаимодействие вируса Эпштейна-Барр с иммунокомпетентными клетками в процессе заболевания у 10–25% больных приводит к негладкому течению инфекции с развитием лимфопролиферативных и даже онкологических заболеваний [2, 5]. Кроме того, хорошо известен миелосупрессивный потенциал ВЭБ и ЦМВ, связанный с запуском клеточных аутоиммунных механизмов. Во многих случаях лабораторные данные больных ВЭБ-мононуклеозом свидетельствуют об относительной или абсолютной нейтропении и тромбоцитопении, которые сохраняются в течение нескольких недель [6]. Тяжесть заболевания, в том числе выраженность гематологических изменений, зависит как от состояния иммунной системы пациента, так и наличия сопутствующей патологии. После перенесенного ИМ Эпштейна-Барр вирусной или цитомегаловирусной этиологии существует риск агранулоцитоза, может возникать апластическая анемия (АА) с панцитопенией [7, 8]. В некоторых случаях при отсутствии клинических симптомов, указывающих на ИМ, при развитии у пациента апластической анемии выявляются серологические или молекулярные маркеры перенесенной инфекции [9]. Описаны случаи развития тяжелой АА на фоне хронической активной Эпштейна-Барр вирусной инфекции [10]. ВЭБ может являться фактором чрезмерной активации CD8+ Т-лимфоцитов с нарушением гемопоэтической функции костного мозга, что и приводит к тяжело протекающему течению АА [11]. ЦМВ способен участвовать в прогрессировании хронических гематологических заболеваний (лимфомы, миеломы, апластическая анемия и др.). Оба вируса продуцируют вирусный гомолог человеческого интерлейкина-10, способный подавлять иммунный ответ, повышая тем самым восприимчивость к другим инфекциям [12]. Таким образом, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) и ВЭБ-инфекция являются факторами риска тяжелых форм и осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Апластическая анемия, синдром недостаточности костного мозга, характеризуется снижением количества гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, панцитопенией и при отсутствии лечения приводит к летальному исходу [13, 14]. Пациентам с тяжелой АА (клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии < 25%, абсолютное количество нейтрофилов — 500/мл, ретикулоцитов — 60 000/л, тромбоцитов — 20 000/л в периферической крови) проводится лечение с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, либо — иммуносупрессивной терапии (курс иммуноглобулина антитимоцитарного (АТГ) и длительная терапия циклоспорином) [14, 15, 16].

В доступной литературе нами не обнаружены данные о влиянии латентной ЦМВИ и ВЭБ-суперинфекции на течение АА. Представляем клинический случай тяжелой формы ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ЦМВ) на фоне апластической анемии у подростка в возрасте 15 лет 9 мес., находившегося на лечении в клинике СПбГПМУ. Получено информированное согласие ребенка и родителей.

Клиническое наблюдение. Мальчик, 15 лет 9 мес., госпитализирован в инфекционное отделение Клиники СПбГПМУ 09.08.2021 г. с диагнозом направления: Острый тонзиллит неуточненный. Из анамнеза известно, что рос и развивался по возрасту. Привит в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Перенес ветряную оспу, редкие ОРВИ. В 12,5 лет у мальчика диагностирована апластическая анемия, наблюдался гематологом, со слов матери, постоянно получал иммуносупрессивную терапию (циклоспорин).

Настоящее заболевание началось 02.08.2021 г., остро с появления субфебрильной температура тела, боли в горле. Врачом-педиатром диагностирована лакунарная ангина, назначен амоксициллин/клавуланат. В течение 6 дней на фоне антибактериальной терапии состояние пациента ухудшалось: нарастали слабость, боль в горле, температура тела повышалась до фебрильных цифр.

При поступлении в стационар 9.08.2021 г. (8 день болезни) состояние тяжелое, температура тела 40°C, жалуется на слабость, снижение аппетита, боль в горле, гнусавость голоса, затрудненное носовое дыхание, скудное слизисто-гнойное отделяемое из носа. В ротоглотке отмечается яркая разлитая гиперемия миндалин, дужек, гипертрофия небных миндалин 3 ст., на их поверхности с двух сторон обильные островчатые налеты беловатого цвета. Тонзиллярные лимфоузлы увеличены до 2,0–2,5 см в диаметре, эластичные, безболезненные. Лимфоузлы других групп не увеличены. Кожа обычной окраски с единичными петехиями на спине. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание в легких жесткое, без хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края правой реберной дуги, селезенка — на 2 см из-под края левой реберной дуги. Стул оформленный, диурез сохранен. Клинически заболевание расценено как инфекционный мононуклеоз, тяжелая форма, период разгара, протекающий на фоне сопутствующей АА. Ребенку продолжена антибактериальная, начата симптоматическая, дезинтоксикационная, инфузионная терапия. Циклоспорин отменен.

из-за опасности септических осложнений у ребенка с АА на фоне инфекционного процесса.

В крови при лабораторном обследовании выявлены выраженные изменения: лейкопения ($4,2 \times 10^9/\text{л}$), анемия (эритроциты $1,68 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 66 г/л, гематокрит 0,19), тромбоцитопения ($13 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения ($1,0 \times 10^9/\text{л}$), относительный лимфоцитоз (57%), атипичные мононуклеары (18%). Отмечено снижение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) до 23,6 сек. (норма — 25,1–36,5 сек.), протромбинового индекса (77%, норма — 80–120%), увеличение уровня фибриногена (5,91 г/л, норма 2,0–4,0 г/л), протромбинового времени до 14,5 сек. (норма — 10,6–14,1 сек.), МНО (1,26, норма 0,9–1,1), а также значительное повышение С-реактивного белка (СРБ) до 233,0 мг/л (норма 0–5 мг/л), ферритина (787 мкг/л, норма 21–250 мкг/л), D-димера (1,61 мг/л, норма 0,0–0,55 мг/л). Активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) в норме. Прокальцитонин — 0,5 нг/мл, что соответствует низкой вероятности септического состояния. Методом иммуноферментного анализа в плазме крови выявлены антитела класса М (IgM) к ВЭБ и ЦМВ, класса G (IgG) — к ЦМВ, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена ДНК ВЭБ, что позволило расценить этиологию ИМ как сочетанную (ВЭБ + ЦМВ). В мазке из ротоглотки РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР не обнаружена, бактериологическое исследование показало наличие *Enterobacter spp.*, устойчивого к амоксициллину/клавуланату, чувствительного к цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам.

В течение следующих 6 дней (9–14 дни болезни) состояние мальчика оставалось тяжелым за счет тяжести ИМ и прогрессирования апластической анемии. Все дни пациент упорно лихорадил до $39,3\text{--}39,6^\circ\text{C}$, сохранялись выраженные симптомы интоксикации, затрудненное носовое дыхание, скудное слизисто-гнойное отделяемое. Отмечалось нарастание петехиальной сыпи: множественные новые элементы на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сыпь более обильная в естественных складках и местах трения. На коже ягодиц в местах инъекций появились гематомы диаметром до 1 см. В анализе крови прогрессировали лейкопения ($2,8 \times 10^9/\text{л}$), нейтропения ($0,5 \times 10^9/\text{л}$), анемия (эритроциты $1,43 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 58 г/л, гематокрит 0,16), уровень тромбоцитов критически снизился до $11 \times 10^9/\text{л}$, отмечалось нарастание показателей ферритина (966 мкг/л по сравнению с 787 мкг/л) и D-димера (7,93 мг/л по сравнению с 1,61 мг/л), прокальцитонина (0,5–2 нг/мл). В лечении наряду с антибактериальными препаратами (цефтазидим, амикацин, цiproфлоксацин) использовали внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе 5 мл /кг массы тела в сутки в 11, 12 и 13 дни болезни, проводились трансфузии донорских компонентов крови. С 15 дня болезни комиссионно после консилиума с участием ведущих специалистов в области инфекционной патологии и онкогематологии по жизненным показаниям был назначен ганцикловир в

дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в/в капельно курсом 10 дней.

В течение следующей недели (15–21 дни болезни) на фоне проводимой терапии констатирована стабилизация состояния пациента: уменьшились симптомы интоксикации, высота лихорадки (максимальная температура тела $38,0\text{--}38,6^\circ\text{C}$), отделяемое из носа стало слизистым, на коже туловища и конечностей сохранялась обильная петехиальная сыпь, но новые геморрагические элементы не появлялись.

С начала третьей недели терапии (22 день болезни) в состоянии больного отмечена положительная динамика: уменьшилась слабость, температура тела поднималась до субфебрильных значений с однократным в течение суток подъемом до $38,5^\circ\text{C}$. Боль в горле прошла, налеты на небных миндалинах значительно уменьшились, петехиальная сыпь не нарастала, становилась бледнее. Лабораторно сохранялась анемия, уровень тромбоцитов оставался критически низким ($6\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин 56 г/л, усилилась цитопения за счет снижения нейтрофилов до $0,2 \times 10^9/\text{л}$, ферритин — на прежнем высоком уровне, показатель СРБ значительно снизился (36,3 мг/л), прокальцитонин до 0,5 нг/мл. На 25 день болезни для дальнейшего лечения апластической анемии ребенок переведен в специализированный гематологический стационар.

В отделении пациент получал симптоматическую (ксилометазолин, серебра протеинат (протаргол) в виде раствора в носовые ходы), противовирусную (по жизненным показаниям ганцикловир), антибактериальную (цефтриаксон, цефтазидим, амикацин, цiproфлоксацин, меропенем), противогрибковую (флуконазол), инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, трансфузии донорских компонентов крови (эритроцитарная взвесь, тромбоцитарный концентрат), ВВИГ.

Заключение

Описанный случай представляет собой редкое сочетание двух клинических форм — острого инфекционного мононуклеоза с апластической анемией. Иммуносупрессивная терапия, которую пациент длительно получал по поводу АА, наряду с самим заболеванием способствовала формированию иммунодефицитного состояния. На этом фоне инфекционный мононуклеоз сочетанной (ВЭБ + ЦМВ) этиологии протекал в тяжелой форме, не гладко, с явлениями клинико-лабораторной декомпенсации по АА. Данные литературы свидетельствуют о том, что герпесвирусы способны утяжелять течение АА [17, 18]. При этом среди механизмов рассматривается иммуноопосредованное действие, заключающееся в дисбалансе Т-клеточной системы иммунитета [13]. Сочетание ИМ и АА сопровождается тяжелым течением и высоким риском осложнений [9, 10]. Несмотря на клиническую взаимосвязь между инфекционным мононуклеозом и апластической анемией, патогенез этой формы недостаточности костного мозга до конца не ясен. Особенность данного случая заключается в демонстрации тяжелой декомпенсации состояния

по АА на фоне инфекционного мононуклеоза, требующей проведения трепанобиопсии ребенку для определения дальнейшей тактики лечения аплазии кроветворения. Обоснованный отказ от использования циклосприна в период разгара ИМ и применение противовирусной, антибактериальной, противогрибковой терапии наряду с трансфузией донорских компонентов крови, ВВИГ позволили стабилизировать состояние пациента по ИМ, добиться положительной динамики симптомов, избежав серьезных септических осложнений. В то же время, нарастающая панцитопения на фоне сохраняющейся лихорадки потребовала дальнейшего обследования и лечения пациента в специализированном гематологическом стационаре.

Литература/References:

1. Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017: 527.
[Timchenko V.N., Hmylevskaya S.A. *Diseases of Civilization (Measles, EBV Mononucleosis) in Pediatric Practice*. Sankt-Peterburg: SpecLit, 2017: 527. (In Russ.)]
2. Тюняева Н.О., Софронова Л.В. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2014; 21(3):185–190.
[Tyunyaeva N.O., Sofronova L.V. *Infectious mononucleosis: etiological factors, problems of diagnosis and treatment (scientific review)*. *Vestnik Novykh Medicinskih Tekhnologij*. 2014; 21(3):185–190. (In Russ.)]
3. Харламова Ф.С., Н.Ю. Егорова, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева, Е.В. Симонова. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(4):42–47.
DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47
[Kharlamova F.S., N.Yu. Egorova, O.V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonov. The role of herpes virus infection types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2017; 96(4):42–47. (In Russ.)]
4. Тимченко В.Н. Экзантемы у детей (фотоиллюстрированный справочник по диагностике и лечению». Санкт-Петербург, СпецЛит, 2021:255.
[Timchenko V.N. *Exanthema in Children*. Sankt-Peterburg, SpecLit, 2021:255. (In Russ.)]
5. Чернова Т.М., Яковлева Т.В. Трудности диагностики лимфомы Ходжкина, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр. Медицинский совет. 2017; 9:144–147.
[Chernova T.M., Yakovleva T.V. Difficulties in diagnosing Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Medicinskij Sovet*. 2017; 9:144–147. (In Russ.)]
6. Dunmire, S. K., Hogquist, K. A., & Balfour, H. H. Epstein Barr Virus Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015. 390(1):211–240.
doi: 10.1007/978-3-319-22822-8-9.
7. Sumimoto S., Kasajima Y., Hamamoto T., Miyamae T., Iwai Y., Mayumi M. & Mikawa H. Agranulocytosis Following Infectious Mononucleosis. *Eur J Pediatr*. 1990; 149(10):4–691.
doi: 10.1007/BF01959523.
8. Xiao M, Dong Sh, Zhao T, et al. Severe hepatitis-associated aplastic anemia following cytomegalovirus infection in an adult: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2019; 12(4):4453–4458.
9. Gupta V., Pratap R., Kumar A., Saini I., Shukla J. Epidemiological features of aplastic anemia in Indian children. *Indian Journal of Pediatrics*. 2014; 81(3):257–259.
<https://doi.org/10.1007/s12098-013-1242-1>
10. Lee J. I. Lee SW, Han NI, Ro SM, Noh YS, Jang JW, Bae SH, Choi JY, Yoon SK. A case of severe chronic active Epstein-Barr virus infection with aplastic anemia and hepatitis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2016; 67(1):39–43.
doi:10.4166/kjg.2016.67.1.39.
11. Zhang T, Liu Ch, Liu H, et al. Epstein Barr Virus Infection Affects Function of Cytotoxic T Lymphocytes in Patients with Severe Aplastic Anemia. *Biomed Res Int*. 2018:6413815.
doi: 10.1155/2018/6413815
12. de Melo Silva J, Pinheiro-Silva R, Dhyani A, Pontes GS. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Infections: Prevalence and Impact on Patients with Hematological Diseases. *Biomed Res Int*. 2020:1627824.
doi: 10.1155/2020/1627824
13. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current Concepts In The Pathophysiology And Treatment Of Aplastic Anemia. *Blood*. 2006; 108:2509–19.
doi: 10.1182/Blood-2006-03-010777.
14. Young N.S., Scheinberg P., Calado R.T. Aplastic Anemia. *Curr Opin Hematol*. 2008; 15(3):8–162.
doi: 10.1097/MOH.0b013e3282fa7470.
15. Апластическая анемия: Клинические рекомендации. Мииздрав РФ. 2021:81. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/696_1
[Aplastic Anemia: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021:81. (In Russ.)]
16. Frickhofen N., Rosenfeld S.J. Immunosuppressive Treatment Of Aplastic Anemia With Antithymocyte Globulin And Cyclosporine. *Seminematol*. 2000; 37:56–68.
doi: 10.1016/S0037-1963(00)90030-1
17. Khan I., Inoue S., Mushtaq R., Onwuzurike N. EBV Infection Resulting In Aplastic Anemia: A Case Report And Literature Review. *J Blood Disordtransfus*. 2013; 4(141.10):4172.
doi: 10.4172/2155-9864.1000141
18. Wasekar N. Badarkhea G., Bordeb C., Pawarc S., Rameshd Y.V., Nagarkare R. Reactivation of Epstein-Barr Virus In Aplastic Anemia: A Clinical Challenge. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2020; 37(4):143–147.
doi: 10.5835/Jecm.Omu.37.04.006.

Статья поступила 12.02.2023

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

Опыт использования сочетания технологии симуляционного обучения и имитационной деловой игры при изучении инфекционных болезней у детей

Л. В. КРАМАРЬ, О. А. КАРПУХИНА, Т. Ю. ЛАРИНА

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Статья рассматривает использование инновационных методов обучения в виде деловой игры при изучении дисциплины «Инфекционные болезни у детей» на кафедре детских инфекционных болезней ВолгГМУ, что способствует формированию профессиональных умений, навыков на основе знаний и развитию творческих способностей. Представлена краткая методика организации и проведения деловой игры на примере симуляционного манекена ребенка первых месяцев жизни с клиническими симптомами кори.

Ключевые слова: инновационные методы обучения, профессиональная подготовка, компетенция, качество образования

Experience of using the technologies of simulation training and simulation business game in the study of the discipline of infectious diseases in children

L.V. Kramar, O. A. Karpukhina, T. Yu. Larina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

The article considers the use of innovative methods of teaching in the form of a business game when studying the discipline «Infectious diseases in children» at the Children's Infection Diseases Department of the Volgograd State Medical University, which contributes to the formation of professional skills based on knowledge and the development of creative abilities. There are presented methodology for organizing and conducting a business game is presented on the example of a simulation mannequin of a child of the first months of life with clinical symptoms of measles.

Keywords: innovative teaching methods, professional training, competence, quality of education

Для цитирования: Крамарь Л.В., О.А. Карпухина, Т.Ю. Ларина. Опыт использования сочетания технологии симуляционного обучения и имитационной деловой игры при изучении инфекционных болезней у детей. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-69-72

For citation: Kramar L.V., O.A. Karpukhina, T.Yu. Larina. Experience of using the technologies of simulation training and simulation business game in the study of the discipline of infectious diseases in children. *Detskie Infektsii= Children's infections*. 2023; 22(2):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-69-72

Информация об авторах:

Крамарь Любовь Васильевна (L. Kramar, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Россия; lubov-kramar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6913-2835>

Карпухина Оксана Александровна (O. Karpukhina, PhD, Associate Professor), к.м.н. доцент кафедры детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Россия; oxanela@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5110-801X>

Ларина Татьяна Юрьевна (T. Larina, PhD, Assistant), к.м.н. ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и тропической медициной, Волгоградский государственный медицинский университет, Россия; linatank@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2105-6658>

Основной задачей современного медицинского образования является подготовка высококвалифицированного специалиста, имеющего не только базовые знания по теоретическим и клиническим дисциплинам, но и владеющего всеми профессиональными компетенциями врача, необходимыми для самостоятельной практической деятельности. Педиатр, приступающий к работе в системе здравоохранения, должен обладать и надпрофессиональными компетенциями, к которым, в первую очередь, относятся коммуникативные навыки — умение работать как с пациентами, так и с его законными представителями [1, 2, 3].

Немаловажное значение имеют навыки быстрой оценки клинической ситуации у постели больного и принятия решений, оценки общего состояния пациента и выполнения ряда манипуляций и вмешательств

при неотложных состояниях у детей. Основными задачами активных методов обучения в медицине является формирование профессионального мышления обучающегося, овладение необходимыми знаниями и умениями для прохождения первичной аккредитации специалистов [4, 5, 6].

Классическая система отечественного медицинского образования всегда предусматривала присутствие студента у постели больного, проведение под руководством наставника опроса, осмотра пациента, обсуждения данных лабораторных и параклинических тестов, постановку диагноза. К сожалению, в современных реалиях такой подход зачастую становится невозможным и при обучении студентов дисциплине «Инфекционные болезни у детей» часто возникают сложности в организации учебного процесса. К таковым, прежде всего, можно отнести от-



Рисунок 1. Паралитическая форма полиомиелита. Составлено автором
Figure 1. Paralytic form of poliomyelitis. Composed by the author



Рисунок 2. Корь, период высыпаний. Составлено автором
Figure 2. Measles, rash period. Composed by the author

сутствие тематических больных по некоторым «исчезающим» нозологиям (корь, краснуха, полиомиелит), либо невозможность осуществлять полноценный клинический разбор пациента в остром периоде заболевания из-за его тяжести (менингококковая инфекция, инфекции ЦНС) [7].

В законе Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (статья 77) говорится о необходимости информирования пациентов и их законных представителей об участии обучающихся в оказании медицинской помощи и о праве отказаться от их участия, что нередко затрудняет выбор пациента для курации из-за отсутствия такового от родителей больного ребенка. Реальная клиническая практика показывает ежегодное увеличение таких отказов, которые мотивируются различными причинами со стороны родителей (проведение в момент курации манипуляций, «ребенок только что уснул», «ребенок себя плохо чувствует», «вы можете нанести ему вред или заразить какой-либо другой инфекцией»). Все это в сочетании с отсутствием положения о клинической

больнице существенно затрудняет процессы практической подготовки студентов во время прохождения клинической дисциплины. Все вышеизложенное привело к поиску возможностей оптимизации учебного процесса и реализовалось на нашей кафедре в виде использования методики сочетания технологии симуляционного обучения с имитационной деловой игрой [8, 9, 10].

Главной задачей, стоящей при разработке деловой игры, было создание тематического пациента — симуляционного манекена ребенка первых месяцев жизни с клиническими симптомами инфекционного заболевания. В решении этой задачи активное участие принимали студенты, члены научного общества (СНО) кафедры.

В качестве «искусственных» пациентов, имитирующих детей с различной инфекционной патологией, были выбраны куклы Reborn, представляющие собой максимально реалистичную копию детей от 2 до 6 месяцев из виниловой или силиконовой заготовки. Приближенность куклы к живой модели обеспечивалась полным соответствием не только внешнего вида, но и веса ребенка.

Следующим этапом подготовки стало воспроизведение основных симптомов заболевания на модели с использованием специальных технологий и красок: воспроизводились такие признаки, как акроцианоз, конъюнктивит и слерит, макулопапулезная сыпь (корь), геморрагическая сыпь и менингеальная поза (менингококковая инфекция), асимметрия лица и конечностей (паралитический полиомиелит) (рис. 1).

Далее были приготовлены реквизиты для имитации медицинской деятельности (перчатки, маски, санитайзеры, пульсоксиметры, бесконтактные термометры, шприцы, пункционные иглы, тонометр, стерильные тампоны и пробирки для проведения обследования, инфузионные системы, небулайзеры с набором масок, кислородные маски и т.д.).

Заключительным подготовительным этапом стало написание сценариев для всех участников и создание чек-листов для каждого этапа игры.

Деловая игра «Корь, период высыпаний. Гипертермический синдром». Приводим краткую методику организации и проведения деловой игры. Для нее используется манекен ребенка 2-х месяцев с имитацией клинических симптомов кори (конъюнктивит, склерит, ринит, макулопапулезная сыпь) (рис. 2).

Игра проводится в 2 этапа: догоспитальный (амбулаторный) и госпитальный этапы. До начала игры студенты делятся на 4 группы: первая группа (2 человека) — родители больного ребенка; вторая группа — врач-педиатр участковый; третья — врачи-инфекционисты инфекционной больницы; четвертая — оценочная комиссия, в распоряжении которой имеются готовые чек-листы для каждого этапа.

Студенты, выступающие в роли родителей, получают краткий сценарий, описывающий анамнез заболевания, особенности роста и развития, вскармливания, эпидемиологический анамнез, жалобы на момент осмотра.

Студент, выполняющий функции участкового врача, должен не только провести осмотр пациента и выделить основные симптомы, но наладить контакт с родителями, определить тяжесть состояния и показания для госпитализации (рис. 3).

При поступлении в стационар врачи-инфекционисты собирают анамнез жизни и заболевания, проводят осмотр ребенка и выделяют главные симптомы, оценивают характер сыпи, ее интенсивность, этапность появления, обращая внимание на дополнительные характеристики (наличие геморрагических элементов, зуда), составляют план дополнительного обследования с учетом необходимости проведения дифференциальной диагностики, план лечения, рассчитывают суточную и разовую дозу препаратов, путь и длительность их применения.

Действия студентов оцениваются на каждом этапе. Чек-листы первого этапа содержат информацию по оценке коммуникативных навыков студентов, умению собрать анамнез пациента и провести обследование ребенка, определить клинические симптомы, оценить тяжесть состояния и объем необходимой помощи ребенку на дому. Важным элементом на первом этапе является определение показаний для госпитализации и выбор отделения для госпитализации.

На этапе инфекционного стационара обращается внимание на такие навыки, как оценка общего состояния, включая проведение осмотра, аускультации, функции дыхания, неврологического статуса, назначения медикаментозного лечения.

Занятие заканчивается обсуждением преподавателем и участниками групп правильности выполнения всех этапов игры с балльной оценкой каждого этапа.

Заключение

Данная методика позволяет погрузить студентов в имитируемую профессиональную среду, предельно близкую к их будущей практической деятельности, освоить обучающимся широкий спектр компетенций, закрепить выполнение практических навыков без риска нанесения вреда пациенту. В процессе игры раскрывается эмоционально-творческий поисковый потенциал, что служит толчком для развития профессионального мышления, способности анализировать клиническую ситуацию, уметь эффективно взаимодействовать с родителями пациентов.

Проведенный нами опрос студентов показал, что большинство из них положительно оценивает данный метод обучения. Со слов обучающихся, он помогает уменьшить и преодолеть страх самостоятельного принятия решения у постели больного, учит выстраивать



Рисунок 3. Амбулаторный этап игры: осмотр ребенка участковым педиатром. Составлено автором

Figure 3. Ambulatory stage of the game: examination of the child by the pediatrician. Composed by the author

коммуникации с родителями, позволяет улучшить навыки обследования больного ребенка. Как показал опыт, занятия по инфекционным болезням у детей, на которых применяются симуляционные и имитационные технологии, проходят намного активнее, интереснее, а эффективность их, соответственно, значительно выше.

Литература/References:

1. Романцов М.Г., Шамшева О.В., Мельникова И.Ю. Модернизация медицинского образования посредством включения элементов конструктивной педагогики в образовательный процесс. *Детские инфекции*. 2015; 14(1):55–59. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-1-55-59> [Romancov M.G., SHamsheva O.V., Mel'nikova I.YU. Modernization of medical education through the inclusion of elements of constructive pedagogy in the educational process. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2015; 14(1):55–59. (In Russ.)]
2. Яворская С.Д., Николаева М.Г., Болгова Т.А., Горбачева Т.И. Инновационные методы обучения студентов медицинского вуза. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 4. [Yavorskaya S.D., Nikolaeva M.G., Bolgova T.A., Gorbacheva T.I. Innovative methods of teaching medical students. *Sovremennye Problemy Nauki I Obrazovaniya=Modern Problems Of Science And Education*. 2016; 4. (In Russ.)]
3. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Шульдьяков А.А., Шамшева О.В. Формирование компетентности в подготовке современного врача. *Детские инфекции*. 2013; 12(3):62–64. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2013-12-3-62-64> [Romancov M.G., Mel'nikova I.YU., SHul'dyakov A.A., SHamsheva O.V. Formation of competence in the training of a modern doctor. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2013;12(3):62–64. (In Russ.)]
4. Павлуш Д.Г., Павлуш Е.Н. Реализация современных методов обучения студентов в медицинском вузе. *Современная педагогика*. 2016; 6. [Pavlush D.G., Pavlush E.N. Implementation of modern methods of teaching students at a medical university. *Sovremennaya Pedagogika=Modern Pedagogy*. 2016; 6. (In Russ.)]
5. Гафанович Е.Я., Соколов И.М., Конобеева Е.В., Мартынович Т.В., Долгова Е.Л. Практический подход к имитационным методам

- обучения на примере деловой игры «Пациент на этапе стационарного лечения». *Образование и воспитание*. 2019; 3(23): 38–40.
[Gafanovich E.YA., Cokolov I.M., Konobeeva E.V., Martynovich T.V., Dolgova E.L. A practical approach to simulation methods of training on the example of the business game «Patient at the stage of inpatient treatment». *Obrazovanie I Vospitanie=Education And Upbringing*. 2019; 3(23):38–40. (In Russ.)]
6. Романцов М.Г., Шамшева О.В., Мельникова И.Ю. Профессионально-личностные компетенции врача-педиатра. *Детские инфекции*. 2016; 15(1):64–67.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-64-67>
[Romancov M.G., SHamsheva O.V., Mel'nikova I.YU. Professional and personal competencies of a pediatrician. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 15(1):64–67. (In Russ.)]
 7. Арова А.А., Крамарь Л.В. Опыт обучения иностранных студентов инфекционным болезням у детей в Волгоградском медицинском университете. Материалы V Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы обучения зарубежных граждан в медицинских вузах». Волгоград, 2020:18–20.
[Arova A.A., Kramar L.V. Experience of teaching foreign students infectious diseases in children at Volgograd Medical University. Materials V Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy obucheniya zarubezhnyh grazhdan v medicinskih vuzah». Volgograd, 2020:18–20. (In Russ.)]
 8. Лядова И.И. Деловая игра как эффективный метод обучения студентов. *Новая наука: Проблемы и перспективы*. 2015; 1(1):33–37.
[Lyadova I.I. Business game as an effective method of teaching students. *Novaya nauka: Problemy I Perspektivy= New Science: Problems And Prospects*. 2015; 1(1):33–37. (In Russ.)]
 9. Павлов Е.Г. Деловая игра в образовании. *Научный поиск*. 2015; 3(3):37–38.
[Pavlov E.G. Business game in education. *Nauchnyj Poisk=Scientific Search*. 2015; 3(3):37–38. (In Russ.)]
 10. Журбенко, В.А., Саакян Э.С., Тишков Д.С., Бондарева А.Э., Ирышкова О.В. Деловые игры как критерий оценки компетентности выпускников медицинского вуза. *Успехи современного естествознания*. 2014; 12(4):493.
[Zhurbenko V.A., Saakyan E.S., Tishkov D.S., Bondareva A.E., Iryshkova O.V. Business games as a criterion for assessing the competence of medical school graduates. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya=Successes Of Modern Natural Science*. 2014; 12(4):493. (In Russ.)]

Статья поступила 25.12.2022

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.