



ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С ДЕКАБРЯ 2002 ГОДА, ВЫХОДИТ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ

D. Averbuch — MD, Jerusalem, Israel	Г. П. Мартынова — д.м.н., профессор, Красноярск
В. А. Анохин — д.м.н., профессор, Казань	В. А. Матвеев — д.м.н., профессор, Витебск, Беларусь
В. Ф. Баликин — д.м.н., профессор, Иваново	Е. В. Михайлова — д.м.н., профессор, Саратов
Р. Х. Бегайдарова — д.м.н., профессор, Караганда, Казахстан	О. В. Молочкова — к.м.н., доцент, Москва
С. М. Безроднова — д.м.н., профессор, Ставрополь	В. П. Молочный — д.м.н., профессор, Хабаровск
Б. М. Блохин — д.м.н., профессор, Москва	Д. Ю. Овсянников — д.м.н., профессор, Москва
А. Г. Боковой — д.м.н., профессор, Москва	Н. В. Полунина — чл.- корр. акад. РАН, д.м.н., профессор, Москва
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel	И. В. Полеско — д.м.н., профессор, Москва
С. Г. Горбунов — д.м.н., профессор, Москва	М. С. Савенкова — д.м.н., профессор, Москва
А. В. Гордеев — д.м.н., профессор, Владивосток	И. Г. Ситников — д.м.н., профессор, Ярославль
А. В. Горелов — чл.- корр. акад. РАН, д.м.н., профессор, Москва	Э. М. Симованьян — д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону
Л. И. Ильенко — д.м.н., профессор, Москва	Н. В. Скрипченко — д.м.н., профессор, С.-Петербург
Т. А. Даминов — академик АНРУ, д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан	В. Н. Тимченко — д.м.н., профессор, С.-Петербург
О. К. Киселевич — к.м.н., доцент, Москва	Л. Н. Туйчиев — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
О. В. Кладова — д.м.н., профессор, Москва	V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
А. А. Корсунский — д.м.н., профессор, Москва	В. Ф. Учайкин — академик РАН, д.м.н., профессор, Москва
Л. В. Крамарь — д.м.н., профессор, Волгоград	Г. А. Харченко — д.м.н., профессор, Астрахань
В. В. Краснов — д.м.н., профессор, Нижний Новгород	Т. А. Чеботарева — д.м.н., профессор, Москва
Л. А. Литяева — д.м.н., профессор, Оренбург	О. Л. Чугунова — д.м.н., профессор, Москва
Ю. В. Лобзин — академик РАН, д.м.н., профессор, С.-Петербург	О. В. Шамшева — д.м.н., профессор, Москва
Л. Н. Мазанкова — 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. Новоостроповская, д. 10.

Подписано в печать 26.09.2023 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

- Резолюция совета экспертов «Роль мультиплексной ПЦР диагностики в оптимизации тактики лечения нейроинфекций у детей» 5

Оригинальные статьи

- В. Б. Денисенко, Э. М. Симованьян. Совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией 8
- Р. Ф. Сайфуллин, Н. Н. Зверева, А. А. Еровиченков, А. К. Шакарян, М. А. Сайфуллин, А. А. Самков, Е. В. Кардонова, О. В. Шамшева. Наблюдение за пациентами после присасывания клеща в контексте иксодового клещевого боррелиоза 14
- К. В. Дашичев, Н. В. Олендарь, О. В. Кулибина, Е. П. Ситникова, Т. Л. Успенская. Перинатальные факторы программирования девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев 22
- Е. Ю. Пылаева, Д. В. Орлов, Н. А. Маруденков, Е. А. Кольцова, М. Г. Татарян, А. А. Лицев, Н. Н. Зверева, И. М. Спивак, О. В. Шамшева, М. А. Сайфуллин. Использование защитных масок после отмены ограничений, связанных с пандемией COVID-19: проспективное когортное исследование 27

Вакцинопрофилактика

- Т. М. Чернова, Д. О. Иванов, В. Н. Тимченко, С. М. Харит, М. Е. Балакина, Ю. К. Мирошникова, Е. В. Баракина, Е. Б. Павлова, А. В. Морозова, Н. А. Мыскина, И. Ю. Базунова, А. А. Жеребцова. Опыт применения отечественной вакцины Гам-Ковид-Вак-М для профилактики COVID-19 у детей 33
- Е. В. Михайлова, Т. Н. Малюгина, Д. Ю. Левин, А. Н. Полякова, А. Ю. Сердюков. Влияние медико-социальных факторов на отношение родителей к специфической профилактике инфекционных заболеваний у детей Саратовской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции 39

В помощь практическому врачу

- Ю. Б. Белан, Е. А. Гашина, Е. Ф. Лобова, Т. Е. Швец. Поражения сердца у детей на фоне течения COVID-19 45
- О. К. Киселевич, А. А. Иванова, А. В. Абрамченко, А. Н. Юсубова. Гипотезы и факты о врожденном туберкулезе 50

Обзор литературы

- Л. Н. Мазанкова, П. Ю. Лузан. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор) 55

Случай из практики

- Г. П. Мартынова, А. А. Андреева, Я. А. Богвилене, М. А. Строганова, Л. А. Иккес, А. В. Карасев, Л. П. Алыева, Д. В. Богатырев. Локальная вспышка пищевого ботулизма в г. Красноярске 62
- А. Л. Россина, С. Б. Чуелов, Н. В. Кондратенко, Е. В. Целовальникова, А. В. Тебеньков, С. В. Колягина, Н. А. Соколова, Н. В. Непокучицкая. Случай висцерального лейшманиоза, завезенного из Армении 66

Юбилей

- Юбилей В. Н. Тимченко 71



CHILDREN'S INFECTIONS

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002, THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

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

EDITORIAL BOARD

D. Averbuch — MD, Jerusalem, Israel	G. P. Martynova — MD, Professor, Krasnoyarsk
V. A. Anokhin — MD, Professor, Kazan	V. A. Matveev — MD, Professor, Vitebsk, Belarus
V. F. Balikin — MD, Professor, Ivanovo	E. V. Mikhailova — MD, Professor, Saratov
R. Kh. Begaydarova — MD, Professor, Karaganda, Kazakhstan	O. V. Molochkova — PhD, Associate Professor, Moscow
S. M. Bezrodnova — MD, Professor, Stavropol	V. P. Molochniy — MD, Professor, Khabarovsk
B. M. Blokhin — MD, Professor, Moscow	D. Yu. Ovsyannikov — MD, Professor, Moscow
A. G. Bokovoy — MD, Professor, Moscow	N. V. Polunina — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel	I. V. Polesko — MD, Professor, Moscow
S. G. Gorbunov — MD, Professor, Moscow	M. S. Savenkova — MD, Professor, Moscow
A. V. Gordeets — MD, Professor, Vladivostok	I. G. Sitnikov — MD, Professor, Yaroslavl
A. V. Gorelov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow	E. M. Simovanyan — MD, Professor, Rostov-on-Don
L. I. Iliencko — MD, Professor, Moscow	N. V. Scripchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
T. A. Daminov — Academician of the ASRU, MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan	V. N. Timchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
O. K. Kiselevich — PhD, Associate Professor, Moscow	L. N. Tychiev — MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan
O. V. Kladova — MD, Professor, Moscow	V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
A. A. Korsunskiy — MD, Professor, Moscow	V. F. Uchaikin — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
L. V. Kramar — MD, Professor, Volgograd	G. A. Harchenko — MD, Professor, Astrakhan
V. V. Krasnov — MD, Professor, Nizhny Novgorod	T. A. Chebotareva — MD, Professor, Moscow
L. A. Lityaeva — MD, Professor, Orenburg	O. L. Chugunova — MD, Professor, Moscow
Y. V. Lobzin — Academician of RAS, MD, Professor, St.-Peterburg	O. V. Shamsheva — MD, Professor, Moscow
L. N. Mazankova — 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 26.09.2023

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

FROM THE EDITOR

- Resolution of the expert council «The role of multiplex PCR diagnostics
in optimizing treatment tactics for neuroinfections in children» 5

ORIGINAL ARTICLES

- V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan. Improving the prediction of the immune status state dynamics
in children with HIV- infection 8
- R. F. Sayfullin, N. N. Zvereva, A. A. Erovinchenkov, A. K. Shakaryan, M. A. Sayfullin,
A. A. Samkov, E. V. Kardonova, O. V. Shamsheva. Algorithm for monitoring patients after tick bite
in the context of Lyme-borreliosis 14
- K. V. Dashichev, N. V. Olenar, O. V. Kulibina, E. P. Sitnikova, T. L. Uspenskaya.
Perinatal programming factors of deviations of physical development of premature infants 22
- E. Yu. Pylaeva, D. V. Orlov, N. A. Marudnikov, E. A. Koltsova, M. G. Tataryan, A. A. Litsev,
N. N. Zvereva, I. M. Spivak, O. V. Shamsheva, M. A. Sayfullin. Using of protective masks after the cancelling
of the COVID-19 pandemic restrictions: Prospective cohort research 27

VACCINAL PREVENTION

- T. M. Chernova, D. O. Ivanov, V. N. Timchenko, S. M. Kharit, M. E. Balakina, Yu. K. Miroshnikova,
E. V. Barakina, E. B. Pavlova, A. V. Morozova, N. A. Myskina, I. Yu. Bazunova, A. A. Zherebtsova.
Experience in the use of vaccine Gam-Kovid-Vak-M for the prevention of COVID-19 in children 33
- E. V. Mikhailova, T. N. Malugina, D. Yu. Levin, A. N. Polyakova, A. Yu. Serdyukov.
Influence of medical and social factors on parents' attitude to specific prevention
of infectious diseases in children of the Saratov region during the new coronavirus infection pandemic 39

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- Yu. B. Belan, E. A. Gashina, E. F. Lobova, T. E. Shvets. Heart lesions in children affected by COVID-19 45
- O. K. Kiselevich, A. A. Ivanova, A. V. Abramchenko, A. N. Yusubova.
Hypotheses and facts about congenital tuberculosis 50

REVIEW OF THE LITERATURE

- L. N. Mazankova, P. Y. Luzan. Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children
with viral gastroenteritis of various agents (Literature review) 55

CASE REPORT

- G. P. Martynova, A. A. Andreeva, Ya. A. Bogvilene, M. A. Stroganova, L. A. Ikkes, A. V. Karasev, L. P. Alyeva,
D. V. Bogatyrev. Local outbreak of foodborne botulism in Krasnoyarsk 62
- A. L. Rossina, S. B. Chuelov, N. V. Kondratenko, E. V. Tselovalnikova, A. V. Tebenkov, S. V. Kolyagina,
N. A. Sokolova, N. V. Nepokulchitskaya. A case of visceral leishmaniasis imported from Armenia 66

Резолюция совета экспертов «Роль мультиплексной ПЦР диагностики в оптимизации тактики лечения нейроинфекций у детей»

Resolution of the expert council «The role of multiplex PCR diagnostics in optimizing treatment tactics for neuroinfections in children»

16 декабря 2022 г. в Москве состоялось заседание круглого стола Совета экспертов, в состав которого вошли представители ведущих школ инфекционистов, педиатры, неврологи, реаниматологи и представители лабораторной службы Москвы и Санкт-Петербурга. Заседание было посвящено проблемам диагностики и лечения нейроинфекций у детей.

В заседании круглого стола приняли участие эксперты:* Вильниц А. А., заведующая научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неотложных состояний, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, д.м.н., Санкт-Петербург; Галеева Е. В., заведующая лабораторно-диагностическим отделением ГБУЗ ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва; Гусева Г. Д., заведующая инфекционным отделением ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ, к.м.н., Москва; Мазанкова Л. Н., заведующая кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения города Москвы и ЦФО, д.м.н., профессор, Москва; Ртищев А. Ю., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей в ЦАО и ЮВАО Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник отдела разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, к.м.н., Москва; Скрипченко Н. В., заместитель директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург; Солодовникова О. Н., заместитель главного врача по инфекции, ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ г. Москва, доцент кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н., Москва; Трошанский Д. В., руководитель информационно-аналитического центра, ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ

г. Москва, врач-инфекционист консультант, анестезиолог-реаниматолог, д.м.н., Москва; Шакарян А. К., научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), председатель комиссии по диагностике полиомиелита и острых вялых парезов Роспотребнадзора РФ, эксперт ВОЗ по полиомиелиту, ассистент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва.

Цели и задачи работы Совета экспертов — обзор актуальных медицинских проблем в диагностике и лечении инфекций центральной нервной системы (ЦНС) у детей, определение роли экспресс-диагностики нейроинфекций методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в верификации этиологии заболевания для оптимизации тактики стартовой терапии и поиски практической реализации использования этого современного метода исследования ликвора в Российской Федерации (РФ).

В своих выступлениях эксперты подчеркнули, что нейроинфекции остаются серьезной медицинской проблемой в РФ, несмотря на то, что доступна вакцинация против трех основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов (ГБМ) у детей (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*) и ряда вирусов, способных вызывать нейроинфекции (вирусов кори, краснухи, эпидемического паротита, клещевого энцефалита, полиомиелита и др.) [1, 2]. Участники круглого стола отметили, что ухудшению исходов у больных с инфекционными заболеваниями ЦНС способствует позднее обращение за медицинской помощью, неадекватное состоянию больного ведение на догоспитальном этапе, стремительное развитие критических состояний при молниеносном течении острых нейроинфекций [3, 4]. Несомненно, диагностика нейроинфекционной патологии невозможна без ликворологических исследований, однако, наличие противопоказаний к проведению люмбальной пункции (ЛП), обусловленных крайней тяжестью состояния пациентов на момент поступления в стационар (отек головного мозга, нарастающая внутричерепная гипертензия, нестабильная гемодинамика и пр.), вынуждают откладывать исследование до стабилизации состояния в 10—30% случаев. Другой причиной отсроченной ЛП являются ограничения, связанные с тем, что врачи не всех специальностей в рамках своих компетенций могут выполнять ЛП согласно существующим стандартам.

Участники круглого стола подчеркнули, что в последние годы наблюдается регистрация листериозных менингитов не только у детей первых месяцев жизни, но и у им-

* Список экспертов представлен в алфавитном порядке

мунокомпетентных детей и подростков [5–9]; верификация «нетипичной» для возраста этиологии ГБМ часто запаздывает, что неблагоприятно влияет на течение и исход заболевания.

Актуальной остается проблема доступности методов современной диагностики нейроинфекций для большого количества медицинских учреждений. Во многих лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) доступны только экспресс-методы латекс-агглютинации и микробиологическое (культуральное) исследование ликвора. При посевах ликвора только в одной трети случаев (около 30%) удается обнаружить возбудителя, а результаты тестов на основе реакции агглютинации латекса (РАЛ) являются ориентировочными, так как встречаются как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5, согласно обновленным клиническим рекомендациям по менингококковой инфекции у детей от 2023 года) [10–11]. Эти методы также не позволяют идентифицировать вирусные патогены. В случае наличия собственной ПЦР лаборатории в ЛПУ, результат классического ПЦР исследования ликвора обычно готов в тот же день или на следующий день, но для ряда ЛПУ данный метод диагностики не доступен в вечернее время и в выходные дни. В случае отправки ликвора для ПЦР исследования в централизованную клиническую диагностическую лабораторию (ЦКДЛ), результаты приходится ждать несколько дней, и зачастую результаты исследования оцениваются «ретроспективно», не влияя на принятие клинических решений.

Применение мультиплексного ПЦР тестирования ликвора с возможностью одномоментной быстрой идентификации широкого спектра патогенов представляется перспективной технологией. Уже разработаны и доступны для использования такие панели для «синдромального» тестирования внебольничных нейроинфекций методом мультиплексной ПЦР с выдачей результата приблизительно через 1 час от получения материала, что отражено в обновленных клинических рекомендациях по менингококковой инфекции у детей от 2023 года [10]. Например, панель менингит/энцефалит (МЭ) BioFire FilmArray® предназначена для одномоментной идентификации 14 возбудителей, наиболее часто вызывающих внебольничные менингиты и энцефалиты: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* K1, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, вирус герпеса человека 6-го типа, энтеровирус, цитомегаловирус, Варицелла-Зостер вирус, парэховирус человека и *Cryptococcus neoformans/gattii*. Совокупная чувствительность метода составляет 94,2%, совокупная специфичность — 99,8%.

Результатом работы круглого стола стала резолюция, в которой отражены основные положения и рекомендации экспертов по улучшению диагностики инфекций ЦНС у детей и предложения по имплементации экспресс-диагностики нейроинфекций методом мультиплексной ПЦР, в основу которых легли результаты клинических исследований, практический опыт участников круглого стола, а также российские национальные и международные клинические рекомендации по диагностике и лечению нейроинфекций.

Резолюция по итогам проведения Совета экспертов от 16 декабря 2022 г., Москва.

1. На сегодняшний день к важным проблемам в управлении нейроинфекциями у детей можно отнести проблему охвата детского населения вакцинацией против возбудителей ГБМ (*N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*), а также доступность современных методов этиологической экспресс-диагностики ликвора.

2. Сохраняется значительная доля этиологически не верифицированных нейроинфекций: 10–20% бактериальных внебольничных менингитов/энцефалитов, 20–25% — вирусных.

3. Для адекватной таргетной этиотропной терапии верификация возбудителя должна устанавливаться в максимально короткие сроки для чего должны быть доступны «прикроватные» методы экспресс-диагностики.

4. На территории РФ для установления возбудителей наиболее распространенных внебольничных ГБМ (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* A, B, C, Y, W) сохраняет актуальность метод реакции агглютинации латекса (РАЛ), позволяющий получить результат в течение 1,5 часов, однако данный метод не идентифицирует вирусные агенты, имеет ряд ограничений, связанных с вероятностью как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

5. Золотым стандартом этиологической диагностики ГБМ остаются культуральные методы исследований, несмотря на то, что только около 30% образцов ликвора дают положительные результаты на 2–4 день. Посевы ликвора (и крови) — необходимое условие для определения возбудителей, не входящих в панели РАЛ и мультиплексной ПЦР панели и для определения чувствительности культур микроорганизмов к антибиотикам.

6. Подтверждение вирусной природы нейроинфекции с помощью мультиплексной ПЦР панели при отсутствии клинико-лабораторных признаков бактериального процесса (в том числе при исключении из дифференциального диагноза бактериальных инфекций, не входящих в перечень мишеней мультиплексной ПЦР панели, для которых не характерны патогномоничные «бактериальные признаки» в ликворе (например, боррелиоз, сифилис, риккетсиоз, туберкулез), позволяет оптимизировать этиотропную терапию, отменить начатую ранее эмпирическую антибактериальную терапию.

7. Рекомендуется отменить эмпирически назначенный ацикловир при обнаружении в ликворе с помощью мультиплексной ПЦР панели РНК энтеровируса при отсутствии клинико-лабораторных данных за герпетическую природу нейроинфекции.

8. При отрицательных результатах, полученных при исследовании ликвора с помощью мультиплексной ПЦР панели, расширить диагностический поиск: рассмотреть вероятность неинфекционных причин заболевания, протекающего с клиникой серозного менингита/энцефалита (паранеопластические процессы, системные аутоиммунные заболевания, медикаментозно-опосредованные менингиты/энцефалиты и пр.)

9. Мультиплексная ПЦР панель BioFire FilmArray® для экспресс-диагностики внебольничных менингитов и энцефалитов позволяет одномоментно проводить исследова-

ние ликвора на 14 наиболее частых возбудителей нейроинфекций, включая *L. monocytogenes*, *E. coli* K1 и парэховирус (не входящих в иные тест-системы для быстрой диагностики инфекций ЦНС). К ограничениям данного метода относится отсутствие в панели праймеров для определения генетического материала вирусов клещевого энцефалита, кори и краснухи, микобактерии туберкулеза, что актуально на территории РФ.

10. При противопоказании к проведению ЛП у пациентов с подозрением на нейроинфекцию (бактериальную, а также криптококковую и кандидозную инфекцию) может быть использована панель BCID2 BioFire FilmArray® для идентификации возбудителей и генов резистентности в положительной гемокультуре (позволяет выполнить мультиплексную ПЦР диагностику при положительной гемокультуре и через 60 минут получить данные об идентификации 33 патогенов и 10 маркеров резистентности в крови: Грамотрицательные бактерии (комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacterales*; комплекс *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*; группа *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Serratia marcescens*); Грамположительные бактерии (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*); Дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida auris*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans/gattii*); гены устойчивости к антибиотикам (CTX-M, KPC, OXA-48-like, NDM, VIM, IMP, mecA/C, mecA/C и MREJ (MRSA), vanA/B, mcr-1). (Совокупная чувствительность — 99%, совокупная специфичность — 99,8%).

11. Наиболее целесообразно расположение технологии мультиплексной ПЦР панели BioFire FilmArray® для диагностики менингитов/энцефалитов и панели BCID2 BioFire FilmArray® для идентификации возбудителей и генов резистентности в положительной гемокультуре в экспресс-лаборатории с круглосуточным доступом к исследованиям в крупных многопрофильных стационарах с инфекционными отделениями и перинатальных центрах.

12. Учитывая вероятность ряда ограничений для проведения данного метода исследования в ряде лечебных учреждений предлагаются критерии отбора пациентов для быстрой мультиплексной ПЦР диагностики с помощью МЭ панели BioFire FilmArray®:

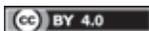
- неонатальные нейроинфекции (так как панель позволяет обнаружить *S. agalactiae*, *E. coli*, герпесвирусы, парэховирус);
- случаи подозрения на инфекцию ЦНС при отрицательных результатах РЛА теста;
- неясная клиническая картина, плеоцитоз низкий/смешанный/отсутствует;
- пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию.

13. Для больниц с единичными инфекционными койками целесообразно направление образцов ликвора в спе-

циально созданные референс-центры на базе федеральных округов, где будет доступна данная технология. Необходимым условием является организация быстрой доставки образцов в референс-центры.

Литература/References:

1. Консенсус экспертов по Российской научно-практической конференции «Менингококковая инфекция — недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы». Консенсус экспертов (ipoeasid.ru) [Consensus of experts on the Russian scientific and practical conference «Meningococcal infection — underestimated problems. Other bacterial and viral lesions of the nervous system.» Expert consensus (In Russ.)]
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 6, 2021 No. 1122n «On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for carrying out preventive vaccinations.» (In Russ.)]
3. Radetsky, Michael MD, CM. Fulminant Bacterial Meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014. 33(2):204–207. DOI: 10.1097/01.inf.0000435508.67490.f0
4. Naderi H, Sheybani F, Khosravi O, Jabbari Nooghabi M. Frequency of Different Types of Diagnostic Errors in Patients with Central Nervous System Infections: A Cross-Sectional Observational Study. *Neurol Res Int*. 2018 Nov 19; 2018:4210737. doi: 10.1155/2018/4210737.
5. Марченко Н.В., Дубицкий Д.Л., Войтенков В.В., Бедова М.А., Клишкин А.В., Новокшенов Д.Ю., Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В. Поражение центральной нервной системы листериозной этиологии (клинический случай). Лучевая диагностика и терапия. 2022; 13(1):80–88. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-1-80-88> [Marchenko N.V., Dubitsky D.L., Voitenkov V.B., Bedova M.A., Klimkin A.V., Novokshonov D.Yu., Skripchenko N.V., Lobzin Yu.V. Damage to the central nervous system of listeria etiology (clinical case). *Radiation Diagnostics and Therapy*. 2022; 13(1):80–88. (In Russ.)]
6. Castellazzi ML, Marchisio P, Bosis S. *Listeria monocytogenes* meningitis in immunocompetent and healthy children: a case report and a review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2018 Dec 29; 44(1):152. doi: 10.1186/s13052-018-0595-5.
7. Villa G, Diana MC, Solari N, Bandettini R, Sorrentino S, Loy A, Losurdo G, Renna S. *Listeria* Meningitis in an Immunocompetent Child. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Aug; 33(8):579–581. doi: 10.1097/PEC.0000000000000067
8. Mo T, Wu F, Dou X, Wang D, Xia H, Li X. A Retrospective Study of Rare *Listeria* Meningoencephalitis in Immunocompetent Children in China. *Front Neurol*. 2022 Mar 2; 13:827145. doi: 10.3389/fneur.2022.827145
9. Brisca, G., La Valle, A., Campanello, C. et al. *Listeria* meningitis complicated by hydrocephalus in an immunocompetent child: case report and review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2020. 46, 111. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00873-w>
10. Клинические рекомендации по менингококковой инфекции у детей от 2023 года. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/58_2 [Clinical guidelines for meningococcal infection in children from 2023. (In Russ.)]
11. Van de Beek D et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May; 22 Suppl 3:S37–62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.



Совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. М. СИМОВАНЬЯН

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

Цель — совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом результатов клинико-лабораторного обследования для предупреждения неблагоприятного течения заболевания. Материалы и методы. Проведено клиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое обследование 81 ребенка с ВИЧ-инфекцией в возрасте медиана Ме 22 месяцев (интерквартильный интервал ИКИ 13—42 месяцев). Длительность наблюдения за больными составляла Ме 10 месяцев (ИКИ 4—12 месяцев). Определяли промежуток времени до развития тяжелой иммуносупрессии по классификации ВОЗ. Критерием тяжелой иммуносупрессии служило снижение абсолютного количества CD4-лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, их относительного количества — менее 20%. Для определения факторов, влияющих на скорость развития тяжелой иммуносупрессии, использовали математические модели анализа времени до наступления события (выживаемости) и пропорциональных интенсивностей Кокса. Результаты. У 92,5% детей в возрасте Ме 32 месяцев (ИКИ 17—54 месяцев) развилась тяжелая иммуносупрессия. Тестирование клинических и лабораторных показателей на момент начала исследования в математических моделях показало, что статистическую значимость в многофакторной модели ($P = 0,011$) продемонстрировали показатели «Вирусная нагрузка крови ВИЧ 100 000 коп./мл и более» (отношение шансов ОШ 3,1; 95% доверительный интервал 95% ДИ 1,9—10,2; $P = 0,012$), «Активная форма цитомегаловирусной инфекции» (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,2—7,8; $P = 0,026$), «Активная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции» (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,1—4,6; $P = 0,040$). Заключение. У подавляющего большинства детей с ВИЧ-инфекцией (92,5%) в возрасте Ме 32 месяцев (ИКИ 17—54 месяцев) развилась тяжелая иммуносупрессия. Независимыми факторами, которые оказывали влияние на сроки развития тяжелой иммуносупрессии, служили высокая скорость репликации ВИЧ и наличие активных форм цитомегаловирусной инфекции и Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Для предотвращения прогрессирования иммунологических нарушений у детей с ВИЧ-инфекцией необходимы не только ранее назначение антиретровирусной терапии, но и своевременная диагностика и лечение активных форм герпес-вирусных инфекций.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, дети, иммуносупрессия

Improving the prediction of the immune status state dynamics in children with HIV-infection

V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan

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

The goal is to improve the prediction of the immune status state dynamics in children with HIV infection, taking into account the results of clinical and laboratory examination. Materials and methods. Clinical, immunological and molecular genetic examination was carried in 81 children with HIV infection at the age of median Me 22 months (interquartile interval of IQI 13—42 months). The duration of observation of patients was Me 10 months (IQI 4—12 months). The time interval before the development of severe immunosuppression according to the WHO classification was determined. The criterion for severe immunosuppression was a decrease in the absolute number of CD4-lymphocytes less than $0.5 \times 10^9/\text{l}$, their relative number — less than 20%. To determine the factors influencing the rate of development of severe immunosuppression, mathematical models of the analysis of the time to the onset of the event (survival) and Cox proportional intensities were used. Results. Severe immunosuppression developed in 92.5% of children aged Me 32 months (IQI 17—54 months). Testing of clinical and laboratory parameters at the beginning of the study in mathematical models showed that statistical significance in the multifactorial model ($P = 0.011$) was demonstrated by the indicators «HIV blood viral load of 100 000 cop./ml or more» (odds ratio OR 3.1; 95% confidence interval 95% CI 1.9—10.2; $P = 0.012$), «Active form of cytomegalovirus infection» (OR 2.3; 95% CI 1.2—7.8; $P = 0.026$), «Active form of Epstein-Barr virus infection» (OR 2.0; 95% CI 1.1—4.6; $P = 0.040$). Conclusion. The vast majority of children with HIV infection (92.5%) at the age of Me 32 months (IQI 17—54 months) developed severe immunosuppression. Independent factors that influenced the timing of severe immunosuppression development were the high rate of HIV replication and the presence of active forms of cytomegalovirus infection and Epstein-Barr virus infection. To prevent the progression of immunological disorders in children with HIV infection, it is necessary not only to prescribe antiretroviral therapy earlier, but also timely diagnosis and treatment of active forms of herpesvirus infections.

Keywords: HIV- infection, cytomegalovirus infection, Epstein-Barr virus infection, children, immunosuppression

Для цитирования: В.Б. Денисенко, Э.М. Симованьян. Совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией. Детские инфекции. 2023; 22(3):8-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-8-13

For citation: V.B. Denisenko, E.M. Simovanyan. Improving the prediction of the immune status state dynamics in children with HIV infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):8-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-8-13

Информация об авторах:

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

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

В настоящее время продолжается распространение ВИЧ-инфекции (ВИЧ-И) в популяции детского населения нашей страны, связанное, прежде всего, с вертикальной трансмиссией вируса [1]. К особен-

ностям клиники и течения ВИЧ-И у детей, по сравнению с взрослыми пациентами, относится быстрое прогрессирование заболевания с ранним присоединением тяжелых оппортунистических инфекций, что

приводит к летальному исходу [2, 3]. Установлено, что развитие вторичных заболеваний (оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей) у больных ВИЧ-И связано с формированием глубоких нарушений в иммунной системе [4, 5]. Маркером выраженности иммуносупрессии у больных ВИЧ-И служит степень снижения количества основных клеток-мишеней для вируса — Т-хелперов (CD4-лимфоцитов) [6, 7]. В 2007 г. специалистами ВОЗ предложена классификация степени иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И, основанная на определении относительного и абсолютного содержания CD4-лимфоцитов с учетом возраста пациентов [8].

Известно, что снижение количества CD4-лимфоцитов у больных ВИЧ-И обусловлено как прямым цитопатогенным действием вируса, так и развитием вторичных иммунопатогенетических механизмов [9, 10]. Под влиянием этих факторов изменения в иммунной системе у пациентов с ВИЧ-И прогрессируют с различной скоростью, что приводит к формированию различных вариантов течения инфекционного процесса [11, 12]. Актуальность проблемы прогрессирования иммунологических нарушений у больных ВИЧ-И и их влияние на динамику инфекционного процесса в последнее время еще больше возросла в условиях широкого эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и неблагоприятного течения коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 [13]. В связи с этим представляется актуальным поиск независимых факторов прогрессирования иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И, воздействие на которые позволит предупредить присоединение вторичных заболеваний и неблагоприятное течение инфекционного процесса.

Цель — совершенствование прогнозирования динамики состояния иммунного статуса у детей с ВИЧ-И с учетом результатов клинико-лабораторного обследования для предупреждения неблагоприятного течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находился 81 ребенок, инфицированный ВИЧ вертикальным путем, в стадии 4А и 4Б по Российской классификации ВИЧ-И (2006) [14]. Исследование проводилось в 2019–2020 гг. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ростовской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД».

Медиана (Ме) возраста на момент начала исследования составила 22 мес., интерквартильный интервал (ИКИ) — 13–42 мес. Обследование пациентов включало анализ анамнестических данных, клинический осмотр, исследование количества CD4-лимфоцитов, диагностику оппортунистических инфекций.

Частота обследования составляла один раз в три месяца, по показаниям — чаще.

Количество CD4-лимфоцитов (Т-хелперов) определяли в реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства Beckman Coulter (Франция). Учет результатов проводили на лазерном проточном цитофлуориметре Beckman Coulter (Франция). Количественное содержание ВИЧ в крови — вирусную нагрузку крови (ВНК) — исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (тест-системы «АмплиСенс», Россия). Учет полученных результатов осуществляли с помощью термоциклера «Rotor-Gene» (Австралия).

Для диагностики герпесвирусных инфекций применяли молекулярно-генетический метод (ПЦР) и серологический метод (иммуноферментный анализ — ИФА). Методом ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR) в плазме крови и лимфоцитах определяли ДНК герпесвирусов — вируса простого герпеса (ВПГ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) (тест-системы «АмплиСенс», Россия). Методом ИФА в крови исследовали серологические маркеры для ВПГ — содержание антител классов IgM и IgG, индекс avidности IgG, для ЦМВ — IgM и IgG к этому вирусу, индекс avidности IgG, IgM и IgG к предраннему IEA-антигену, для ВЭБ — IgM и IgG к VCA-, IgG к EA-, IgG к EBNA- антигенам, индекс avidности IgG к VCA-антигену (тест-системы «Вектор-Бест», Россия).

Показателем активности инфекции простого герпеса (ИПГ), Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) служило сочетание клинической симптоматики с лабораторными маркерами. Молекулярно-генетическим критерием активности герпесвирусных инфекций считали высокий уровень вирусной нагрузки крови для ВПГ, ВЭБ, ЦМВ (более 10 000 коп./мл) и внутриклеточный титр вирусов (более 10^3 коп./ 10^5 клеток) [8]. Серологическими критериями активности для ИПГ служили обнаружение IgM, индекс avidности IgG менее 50%, достоверно нарастание титра IgG, для ЭБВИ — выявление IgM к VCA, IgG к EA, индекс avidности IgG к VCA менее 50%, достоверное увеличение содержания IgG EBNA, для ЦМВИ — обнаружение IgM к ЦМВ, индекса avidности IgG менее 50%, достоверно нарастание титра IgG к ЦМВ, антител классов IgM и IgG к предраннему IEA-антигену вируса.

Для определения степени иммуносупрессии использовали классификацию ВОЗ [8]. Начальной точкой наблюдения считали момент диагностики у пациента выраженной иммуносупрессии по классификации ВОЗ. Критерием последней служило уменьшение абсолютного количества CD4-лимфоцитов до $0,5–0,749 \times 10^9$ /л, их относительного содержания — до 20–24%. Конечной точкой для заверенных наблю-

дений служил момент развития тяжелой иммуносупрессии по классификации ВОЗ. Ее критерием было снижение абсолютного числа CD4-лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, их относительного количества — менее 20%. Этим пациентам назначали антиретровирусную терапию, включавшую сочетание абакавира, ламивудина и ралтегравира. Конечной точкой для незавершенных наблюдений являлось начало антиретровирусной терапии по клиническим и вирусологическим показаниям, а также момент окончания исследования при сохранении выраженной иммуносупрессии. К завершенным наблюдениям относились 74 чел. (92,5%), к незавершенным наблюдениям — 7 чел. (7,5%).

Длительность наблюдения составляла за больными составила Me 10 мес. (ИКИ 4—12 мес.). Показатель Me возраста в момент окончания исследования составил 32 мес., ИКИ — 17—54 мес.

Данные о продолжительности времени между начальной и конечной точками наблюдения у обследованных пациентов включали в математическую модель пропорциональных интенсивностей Кокса. На первом этапе клинические и лабораторные показатели пациентов в момент начала наблюдения тестировали в однофакторной модели. Показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость, на втором этапе включали в многофакторную модель. Независимыми предикторами быстрого перехода к тяжелой иммуносупрессии считали показатели, имевшие статистическую значимость в многофакторной модели.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ «R» (Ver. 4.0.5). В связи с тем, что ряды абсолютных показателей не подчинялись нормальному распределению ($p < 0,05$ по критерию Шапиро-Уилка), для их описания использованы показатели Me и ИКИ. Статистически достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При клиническом обследовании на момент начала исследования у 24 пациентов (29,6%) диагностирована стадия вторичных заболеваний 4А, у 57 человек (70,4%) — стадия вторичных заболеваний 4Б. Симптоматика включала сочетание ВИЧ-ассоциированных симптомов и локализованных оппортунистических инфекций (табл. 1).

К наиболее частым ВИЧ-ассоциированным симптомам относились генерализованная лимфаденопатия (100%), гепатомегалия (95%), анемия (83,4%) и спленомегалия (55,5%), к более редким — миокардиопатия (14,8%), тромбоцитопения (12,3%), нефропатия (9,9%) и длительная немотивированная лихорадка

(9,9%). Среди оппортунистических инфекций чаще диагностировали повторные бактериальные инфекции (фурункулез, флегмону, отит, синусит, пневмонию — у 97,5%), активную форму ЭБВИ (у 66,7%) и кандидоз (у 59,2%), реже — активную форму ИПГ (у 42%), ЦМВИ (у 38,3%), туберкулез легких (у 8,6%), опоясывающий герпес (у 2,5%).

Относительное количество CD4-лимфоцитов на момент начала исследования составляло Me 22% (ИКИ 21—24), абсолютное содержание — Me $0,8 \times 10^9/\text{л}$ (ИКИ $0,52-1 \times 10^9/\text{л}$). Показатель ВНК ВИЧ в начальной точке исследования составил Me 31 427 коп./мл (ИКИ 9 940 — 94 936 коп./мл).

Клинические показатели и уровень ВНК ВИЧ на момент начала исследования тестированы в однофакторной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистическую значимость продемонстрировали показатели «ВНК ВИЧ 100 000 коп./мл и выше», «Активная форма ЦМВИ» и «Активная форма ЭБВИ» (табл. 2). Эти показатели были включены в многофакторную модель (достоверность модели $P = 0,011$), в которой все три показателя имели статистическую значимость, что позволило считать их независимыми предикторами перехода к тяжелому иммунодефициту.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у всех детей с ВИЧ-И в возрасте Me 22 мес. (ИКИ 13—42 мес.) имела место выраженная иммуносупрессия по классификации ВОЗ — содержание CD4-лимфоцитов в крови снизилось до 20—24% ($0,5-0,749 \times 10^9/\text{л}$). Имела место активная репликация ВИЧ, о чем свидетельствовал высокий показатель ВНК. У этих пациентов развилась стадия вторичных заболеваний 4А и 4Б, клиническая картина которой характеризовалась сочетанием ВИЧ-ассоциированных симптомов (генерализованной лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, анемии и др.) и локализованных оппортунистических инфекций, в том числе бактериальной этиологии, ЭБВИ, ЦМВИ, ИПГ, кандидоза и др.

Обследование в динамике заболевания показало, что у большинства пациентов достаточно быстро (в возрасте Me 32 мес., ИКИ 17—54 мес.) развилась тяжелая иммуносупрессия по классификации ВОЗ, при которой содержание CD4-лимфоцитов в крови снизилось ниже 20% (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Тяжелая иммуносупрессия является неблагоприятной в плане возможности присоединения тяжелых оппортунистических инфекций — пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, криптококкоза, атипичного микобактериоза и др. [3, 6]. В связи с этим представляло интерес поиск факторов, влияющих на прогрессирование иммунологических нарушений.

Тестирование клинических и молекулярно-генетических показателей в модели пропорциональных ин-

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с ВИЧ-инфекцией
Table 1. Clinical characteristics of children with HIV infection

Показатели Indicators	Количество пациентов, n = 81 Number of patients, n = 81	
	n	%
ВИЧ-ассоциированные симптомы / HIV-associated symptoms		
Генерализованная лимфаденопатия / Generalized lymphadenopathy	81	100
Гепатомегалия / Hepatomegaly	77	95
Спленомегалия / Splenomegaly	45	55,5
Дефицит массы тела 10% и более / Underweight of 10% or more	73	90,1
Миокардиопатия / Myocardiopathy	12	14,8
Нефропатия / Nephropathy	8	9,9
Анемия / Anemia	68	83,9
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	10	12,3
Длительная немотивированная лихорадка / Prolonged unmotivated fever	8	9,9
Оппортунистические инфекции / Opportunistic infections		
Бактериальные инфекции / infections	79	97,5
Туберкулез легких / Pulmonary tuberculosis	7	8,6
Активная форма инфекции простого герпеса Active form of herpes simplex infection	34	42
Активная форма цитомегаловирусной инфекции Active form of cytomegalovirus infection	31	38,3
Активная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции Active form of Epstein-Barr virus infection	54	66,7
Опоясывающий герпес / Herpes zoster	2	2,5
Кандидоз / Candidiasis	48	59,2

тенсивностей Кокса показало, что независимыми факторами, влияющими на скорость перехода к тяжелой иммуносупрессии, являлись «ВНК ВИЧ 100 тыс. коп./мл и выше», «Активная форма ЦМВИ» и «Активная форма ЭБВИ». Результаты математического моделирования подтвердили, таким образом, роль активной репликации ВИЧ в прогрессировании иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И [9, 12]. Углубление иммунологических нарушений приводило к переходу ВИЧ-И в стадию вторичных заболеваний 4. Развивались активные формы оппортунистических инфекций, в том числе ЦМВИ (38,3%) и ЭБВИ (66,7%), которые, в свою очередь, становились факторами прогрессирования иммунологических нарушений. Известно, что ЦМВ вызывает комплексное повреждение факторов врожденного иммунитета, а также адаптивного иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам [15]. Происходит нарушение распознавания антигенов, активации, пролиферации, дифференцировки и регуляции иммунокомпетентных клеток, эффекторного этапа клеточных и гуморальных иммунных реакций.

ВЭБ также обладает комплексной иммунодепрессивной активностью, обусловленной прямым и опосредованным влиянием на иммунокомпетентные клетки. В результате возникает нарушение функциональной естественных киллерных клеток, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, продукции интерферонов различных классов и цитокинов [16]. Отмечаются поляризация регуляции иммунного ответа с преобладанием активности Т-хелперов 2-го типа, снижение функциональной активности и гибель CD4- и цитотоксических CD8-лимфоцитов в результате апоптоза, поликлональная стимуляция В-лимфоцитов и др.

Прогрессирование иммунологических нарушений в результате развития активных форм герпесвирусных инфекций способствует снижению контроля со стороны иммунной системы за репликацией ВИЧ [9–12]. В связи с этим для предотвращения прогрессирования иммуносупрессии и присоединения тяжелых оппортунистических инфекций у детей с ВИЧ-И необходим комплекс мероприятий. Он должен включать раннюю диагностику ВИЧ-И и назначение антиретровирусной

Таблица 2. Факторы, влияющие на сроки перехода к тяжелому иммунодефициту у детей с ВИЧ-инфекцией
Table 2. Factors affecting the timing of transition to severe immunodeficiency in children with HIV infection

Показатели Indicators	Однофакторная модель One factor model			Многофакторная модель Multifactor model		
	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	P P	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	P P
Клинические показатели / Clinical indicators						
ВИЧ-ассоциированные симптомы: HIV-associated symptoms:						
Генерализованная лимфаденопатия Generalized lymphadenopathy	1,00	0,7–1,8	1,000	–	–	–
Гепатомегалия / Hepatomegaly	0,6	0,1–4,9	0,684	–	–	–
Спленомегалия / Splenomegaly	1,1	0,3–3,5	0,806	–	–	–
Дефицит массы тела 10% и более Underweight of 10% or more	1,1	0,4–2,7	0,842	–	–	–
Миокардиопатия / Myocardiorpathy	1,5	0,5–4,5	0,400	–	–	–
Нефропатия / Nephropathy	3,3	0,4–27,4	0,328	–	–	–
Анемия / Anemia	1,3	0,5–3,2	0,565	–	–	–
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	1	0,9–1,2	0,366	–	–	–
Длительная немотивированная лихорадка Prolonged unmotivated fever	0,7	0,1–3,1	0,657	–	–	–
Оппортунистические инфекции Opportunistic infections						
Бактериальные инфекции / Bacterial infections	1,00	0,5–2,8	1,000	–	–	–
Туберкулез легких / Pulmonary tuberculosis	0,6	0,1–5,4	0,782	–	–	–
Активная форма инфекции простого герпеса Active form of herpes simplex infection	0,9	0,3–2,4	0,964	–	–	–
Активная форма цитомегаловирусной инфекции Active form of cytomegalovirus infection	3,6	2,2–7,9	<0,001	2,3	1,2–7,8	0,026
Активная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции Active form of Epstein-Barr virus infection	3,1	1,2–11,3	0,002	2	1,1–4,6	0,040
Опоясывающий герпес / Herpes zoster	0,8	0,1–3,6	0,428	–	–	–
Кандидоз / Candidiasis	0,6	0,2–1,9	0,402	–	–	–
Лабораторные показатели / Laboratory indicators						
Вирусная нагрузка крови ВИЧ 100 000 коп./мл и более Blood viral load of HIV 100,000 cop./ml or more	3,9	2,3–9,2	<0,001	3,1	1,9–10,2	0,011

терапии. С другой стороны, эти пациенты нуждаются в своевременной клинической диагностике герпесвирусных инфекций (ЦМВИ, ЭБВИ) с учетом анамнестических и клинических показателей, лабораторной верификации диагноза с использованием современных лабораторных методов (ИФА, ПЦР) и в назначении комплексной этиотропной и патогенетической терапии этих заболеваний.

Выводы

■ У подавляющего большинства детей с ВИЧ-И (92,5%) в возрасте Me 32 мес. (ИКИ 17–54 мес.) развилась тяжелая иммуносупрессия.

■ Независимыми факторами, которые оказывали влияние на сроки развития тяжелой иммуносупрессии, служили высокая ВНК ВИЧ и наличие активных форм герпесвирусных инфекций (ЦМВИ, ЭБВИ).

■ Для предотвращения прогрессирования иммунологических нарушений у детей с ВИЧ-И необходимы не только раннее назначение антиретровирусной терапии, но и своевременная диагностика и лечение активных форм герпесвирусных инфекций (ЦМВИ, ЭБВИ).

Литература/References:

1. Ладная Н. Н., Покровский В. В., Соколова Е. В., Чекрижова Д. Г. ВИЧ-инфекция среди женщин в Российской Федерации. Жур-

- нал инфектологии. 2022; 14 (5, S1): 95.
[Ladnaya N. N., Pokrovsky V. V., Sokolova E. V., Chekryzhova D. G. HIV infection among women in the Russian Federation. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2022; 14 (5, S1): 95. (In Russ)]
2. Воронин Е. Е., Латышева И. Б., Муссини К. Дети с ВИЧ-инфекцией — Особая группа пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018; 8 (3): 71–75.
<https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2018.3.71-5>
[Voronin E. E., Latysheva I. B., Mussini K. Children with HIV infection — A special group of patients. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2018; 8 (3): 71–75. (In Russ)]
 3. Baumann U., Sturm U. S., Konigs C. HIV infection and exposure in children and adolescents. *Monatsschr. Kinderheilkd*. 2022;170 (11):997–1010.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00112-022-01614-5>.
 4. Симбирцев А. С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017; 9 (1): 22–35.
<https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-22-35>
[Simbirtsev A. S. Immunopathogenesis and prospects for immunomodulatory therapy of HIV infection. Part 1. General issues of immunology and HIV. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppression*. 2017; 9 (1): 22–35. (In Russ)]
 5. Du Toit L. D. V., Prinsloo A., Steel H. C., Feucht U., Louw R., Rossouw T. M. Immune and metabolic alterations in children with perinatal HIV exposure. *Viruses*. 2023;15 (2): 279.
<https://dx.doi.org/10.3390/v15020279>.
 6. Шахильдян В. И., Соколова В. Е., Юрин О. Г., Ладная Н. Н., Канестри В. Г. Определение случая СПИДа и причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 10 (3): 70–78.
[Shakhildyan V. I., Sokolova V. E., Yurin O. G., Ladnaya N. N., Kanestri V. G. Case definition of AIDS and causes of death in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2020; 10(3):70–78. (In Russ)]
 7. Tingxita L. V., Wei C., Taisheng L. HIV-related immune activation and inflammation: current understanding and strategies. *J. Immunol. Res*. 2020;7316456.
<https://dx.doi.org/10.1155/2021/7316456>.
 8. WHO case definition of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adult and children. World Health Organization; 2007:48.
 9. Мазус А. И., Цыганова Е. В., Жиленкова А. С., Глухоедова Н. В., Гейне М. Д., Аникина А. Ю., Пархоменко Ю. Г., Мозгалёва Н. В., Ведяпин П. А., Тишкевич О. А. Иммунологические аспекты и особенности когорты умерших пациентов с коинфекцией ВИЧ/COVID-19. Журнал инфектологии. 2022; 14(5):26–34.
<https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-26-34>
[Mazus A. I., Tsyganova E. V., Zhilenkova A. S., Glukhoedova N. V., Geine M. D., Anikina A. Yu., Parkhomenko Yu. G., Mozgaleva N. V., Vedyapin P. A., Tishkevich O. A. Immunological aspects and characteristics of the cohort of deceased patients with HIV/COVID-19 coinfection. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2022; 14(5):26–34. (In Russ)]
 10. Fromentin R., Chomont N. HIV persistence in subsets of CD4+ T cells: 50 shades of reservoirs. *Semin Immunol*. 2021:101438.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2020.101438>.
 11. Корж Е. В., Подчос Н. А., Стрига Л. В., Извекова Т. В., Малявко Н. А. Влияние антиретровирусной терапии на состояние больных ко-инфекций туберкулез/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией на различных этапах наблюдения. Университетская клиника. 2021; 1(38):60–65.
[Korz E. V., Podchos N. A., Striga L. V., Izvekova T. V., Malyavko N. A. Influence of antiretroviral therapy on the condition of patients with TB/HIV co-infections with profound immunosuppression at various stages of follow-up. *Universitetskaya klinika = University Clinic*. 2021; 1(38):60–65. (In Russ)]
 12. Shi Y., Su J., Chen R., Wei W., Yuan Z., Chen X., Wang X., Liang H., Ye L., Jiang J. The role of innate immunity in natural elite controllers of HIV-1 infection. *Front. Immunol*. 2022; 13:780922.
<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.780922>
 13. Капустин Д. В., Краснова Е. И., Хохлова Н. И., Шишкова О. М., Ульянова Я. С., Тырышкин А. И. Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022; 14(1):107–114.
<https://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114>
[Kapustin D. V., Krasnova E. I., Khokhlova N. I., Shishkova O. M., Ulyanova Ya. S., Tyryshkin A. I. The course of COVID-19 in patients with HIV infection and morphological changes in the lungs with a combined lesion of SARS-CoV-2 and secondary infections. *VICH-infektsiya i immunosupressii=HIV Infection and Immunosuppression*. 2022; 14(1):107–114. (In Russ)]
 14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.03.2006 №166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/ [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of March 17, 2006 No. 166 «On approval of the Instructions for filling out the annual form of federal state statistical observation No. 61 «Information on the contingent of HIV patients». (in Russ).]
 15. Zangger N., Oxenius A. T cell immunity to cytomegalovirus infection. *Curr. Opin. Immunol*. 2022; 77:102185.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2022.102185>.
 16. Fournier B., Latour S. Immunity to EBV as revealed by immunodeficiencies. *Opin. Immunol*. 2021; 72:107–115.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2021.04.003>.

Статья поступила 04.09.2023

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

Наблюдение за пациентами после присасывания клеща в контексте иксодового клещевого боррелиоза

Р. Ф. Сайфуллин¹, Н. Н. Зверева¹, А. А. Еровиченков², А. К. Шакарян^{1,2,3},
М. А. Сайфуллин¹, А. А. Самков³, Е. В. Кардонова^{1,4}, О. В. Шамшева¹

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

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

³ Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москва, Российская Федерация

⁴ Департамент здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

Своевременная диагностика иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) является залогом его успешного лечения. Амбулаторное наблюдение за пациентами после присасывания клеща на основе алгоритма способно оптимизировать раннюю диагностику ИКБ, повысить выявляемость заболевания и сократить сроки начала лечения. Цель работы — создание алгоритма наблюдения и обследования пациентов после присасывания клеща для применения в амбулаторных условиях врачами первичного звена здравоохранения. Материалы и методы. Проведено ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое когортное исследование, основанное на анализе данных 660 амбулаторных карт пациентов, проконсультированных врачом-инфекционистом на базе ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в связи с присасыванием клеща и/или подозрением на ИКБ. Пациенты были разделены по возрасту и наличию или отсутствию диагноза ИКБ. Подтверждение диагноза осуществлялось по клинико-анамнестическим и/или лабораторным критериям с использованием методов иммуноферментного анализа и иммунного блота.

Результаты. Оптимальные сроки определения антител к боррелиям методом иммуноферментного анализа составили 7 и более недель от присасывания и 4 и более недель от появления симптомов. Проведена оценка специфичности иммунологической диагностики у пациентов с исключенным ИКБ. Доля сомнительных и ложноположительных результатов у таких пациентов оказалась высока — 28,1%. Ложноположительные результаты чаще встречались у взрослых (37,6%) по сравнению с детьми (9,8%), за счет более частых ложноположительных результатов выявления IgM (34,1% и 4,9% соответственно). Разработан алгоритм наблюдения за пациентами после присасывания клеща в амбулаторных условиях.

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

Algorithm for monitoring patients after tick bite in the context of Lyme-borreliosis

R. F. Sayfullin¹, N. N. Zvereva¹, A. A. Erovichenkov², A. K. Shakaryan^{1,2,3}, M. A. Sayfullin¹,
A. A. Samkov³, E. V. Kardonova^{1,4}, O. V. Shamsheva¹

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

²Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

⁴Moscow Healthcare Department, Russian Federation

Timely diagnosis of Lyme-borreliosis (LB) is the key to its successful treatment. Outpatient monitoring of patients after tick bite based on the algorithm is able to optimize the early diagnosis of LB, shorten the start of treatment and improve the disease surveillance. Purpose. Creation of an algorithm for monitoring patients after tick bite for use in outpatient settings by primary care physicians. Material and methods. A retrospective, non-randomized, single-center cohort study was conducted based on the analysis of data from 660 outpatient records of patients consulted by an infectious disease specialist in the Infectious clinical hospital No.1 in Moscow. Patients were divided by age and the presence or absence of a diagnosis of LB. Confirmation of the diagnosis was carried out according to clinical and/or laboratory criteria using methods of enzyme-linked immunoassay and immune blot. Results. The analysis of the results of enzyme immunoassay of antibodies to borrelia in patients with LB was carried out. The optimal sampling time was 7 or more weeks from the moment of tick bite and 4 or more weeks from the moment of onset of symptoms. The specificity of immunological diagnostics in patients with excluded LB was evaluated. The proportion of doubtful and false positive results in such patients was high — 28.1%. False positive results were more common in adults (37.6%) compared with children (9.8%), which is associated with more frequent false positive results of IgM determination (34.1% in adults, 4.9% in children). Based on the data of our study, an algorithm for monitoring patients after tick bite has been developed, focused on use in outpatient settings by primary care physicians.

Keywords: Lyme borreliosis, Lyme disease, borrelia burgdorferi, tick

Для цитирования: Сайфуллин Р.Ф., Зверева Н.Н., Еровиченков А.А., Шакарян А.К., Сайфуллин М.А., Самков А.А., Кардонова Е.В., Шамшева О.В. Наблюдение за пациентами после присасывания клеща в контексте иксодового клещевого боррелиоза. Детские инфекции. 2023; 22(3):14-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-14-21

For citation: Sayfullin R.F., Zvereva N.N., Erovichenkov A.A., Shakaryan A.K., Sayfullin M.A., Samkov A.A., Kardonova E.V., Shamsheva O.V. Algorithm for monitoring patients after tick bite in the context of Lyme-borreliosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):14-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-14-21

Информация об авторах:

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

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

Еровиченков Александр Анатольевич (A. Erovichenkov), д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); alexerov1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>

Шакарян Армен Каренович (A. Shakaryan), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, науч-

ный сотрудник клинического отдела «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), врач-педиатр ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»; atmen2@mail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3417-3631>

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

Самков Алексей Александрович (A. Samkov), заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»; a.a.samkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0365-3096>

Кардонова Елена Викторовна (E. Kardonova), к.м.н., заведующая организационно-методическим отделом по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; pjczrjn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8248-0498>

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

На территории Российской Федерации за период 2012—2021 г. ежегодно регистрируется до 500 тысяч обращений от населения по поводу присасываний клещей. Первое место по заболеваемости среди всех клещевых инфекций, распространенных на территории РФ, занимает иксодовый клещевой боррелиоз (4,7 случаев на 100 тыс. населения в год) [1].

В исследованиях, проведенных в США и Европе, указывается на недостаточную регистрацию ИКБ [2, 3, 4, 5], что не исключает также низкую выявляемость случаев ИКБ и в РФ.

По данным литературы, вероятность развития боррелиоза после присасывания клеща составляет примерно 1—6% [6—10]. Таким образом, учитывая, что среднее количество обращений населения в медицинские учреждения РФ по поводу присасывания клеща составляет 514 тыс. в год при вероятности развития ИКБ в 6% случаев, прогнозируемое количество больных ИКБ может составлять 30,8 тыс. в год, а заболеваемость может достигать 21,1 случай на 100 тыс. населения в год.

Проблема диагностики ИКБ в амбулаторных условиях напрямую связана с разнообразием клинических проявлений ИКБ, что может привести к задержке направления пациента к врачу-инфекционисту и, соответственно, позднему началу лечения [11]. Разработанные режимы антибиотикопрофилактики ИКБ сохраняют свою актуальность, однако отсутствует алгоритм ведения пациентов после присасывания клещей [12, 13].

Кроме того, существует достаточно широкий спектр других инфекций, передающихся клещами, которые требуют проведения дифференциальной диагностики с ИКБ (вирусный клещевой энцефалит, клещевые возвратные лихорадки, боррелиоз, вызванный *B.miyamotoi*, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз, риккетсиозы, лихорадка Ку, бабезиоз, туляремия, Крымская геморрагическая лихорадка, бартонеллез) [1, 11].

Цель нашего исследования — провести анализ клинико-anamnestических и лабораторных особенностей течения ИКБ у детей и взрослых на амбулаторном этапе, у пациентов, обратившихся по поводу присасывания клеща без дальнейшего развития ИКБ, и разработать алгоритм ведения этих пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования — ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое когортное исследование. Проведен анализ данных амбулаторных карт

пациентов, получивших консультацию врача-инфекциониста в консультативно-поликлиническом отделении ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ» (КПО). Данное исследование является частью диссертационного исследования на соискание степени кандидата медицинских наук, и одобрено локальным этическим ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №194 от 16.03.2020).

Материал исследования — данные 660 амбулаторных карт пациентов, проконсультированных в КПО за период с января 2018 по сентябрь 2019 г., отобранных из архива «ИКБ №1» сплошным методом на основании критериев включения. Общими критериями включения в исследование были: наличие факта присасывания клеща в анамнезе и/или подозрение на течение иксодового клещевого боррелиоза, сформулированное на основании жалоб или симптомов, выявленных при первичном осмотре врачом по месту жительства. Детей было 307, взрослых — 353 человека.

Из отобранных амбулаторных карт, согласно частным критериям включения (наличие клинического и/или иммунологического подтверждения ИКБ по результатам осмотра в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ») сформировано 4 исследуемые группы: Группа 1 — дети от 0 до 17 лет включительно, с подтвержденным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз». Группа 2 — дети от 0 до 17 лет включительно, с исключенным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз». Группа 3 — взрослые от 18 лет, с подтвержденным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз». Группа 4 — взрослые от 18 лет, по результатам обследования которых диагноз «иксодовый клещевой боррелиоз» был исключен.

Диагноз «иксодовый клещевой боррелиоз» считался подтвержденным при наличии клинико-anamnestических критериев (одновременное наличие характерной мигрирующей эритемы и эпидемиологического анамнеза), И/ИЛИ при положительных результатах иммунологического обследования [14]. Иммунологическое подтверждение диагноза ИКБ проводилось путем определения антител к антигенам *Borrelia burgdorferi* классов М и G методами иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунного блота (ИБ) в различных государственных и коммерческих лабораториях с использованием зарегистрированных на территории РФ тест-систем различных производителей (метод ИФА — ООО «Омникс», Россия; ЗАО «Вектор-бест», Россия; EuroimmunAG, Германия; Diasorin, Италия; метод ИБ — EuroimmunAG, Германия; Mikrogen Diagnostik, Германия, VireTech, Германия). Иммунологическое исследование проводилось по прин-

Таблица 1. Возрастная и гендерная характеристики исследуемых групп (n = 660)
Table 1. Age and gender characteristics of the studied groups

Характеристика Characteristics	Дети с ИКБ, Children with LB, n = 52	Дети без ИКБ, Children without LB, n = 255	Взрослые с ИКБ, Adults with LB, n = 161	Взрослые без ИКБ, Adults without LB, n = 192
Минимальный возраст, лет/ Minimum age, years	1	0	22	18
Максимальный возраст, лет/ Maximum age, years	14	17	81	84
Средний возраст, лет, Me/ Average age, years	6,0 [3;8]	6,0 [3;9]	59,0 [49;65]	49,0 [34;60]
	6,0 [3;9]		55,0 [38;63,5]	
Доля женского пола, % (n)/ Percentage of female, % (n)	55,8 (29)	51,0 (130)	70,8 (114)	65,1 (125)
	51,8 (159)		67,7 (239)	

Таблица 2. Распределение пациентов с ИКБ по стадиям болезни (n = 213)
Table 2. Distribution of LB patients by disease stages

Стадия ИКБ Stage of LB	Дети с ИКБ, % (ДИ, n) Children with LB, % (CI, n) n = 52	Взрослые с ИКБ, % (ДИ, n) Adults with LB, % (CI, n) n = 161	Значимость различий (χ^2), p Statistical significance (χ^2), p
Ранняя локализованная (1я)/ Early localized	84 (74–93, 44)	76,4 (69,7–82,6, 123)	p > 0,05
Ранняя диссеминированная (2я)/ Early disseminated	11 (4–22, 6)	9,3 (5,1–13,9, 15)	p > 0,05
Поздняя стадия (3я)/ Late stage,	—	6,2 (2,6–10,2, 10)	—
Бессимптомное течение/* Asymptomatic seroconversion	5 (0–10, 2)	8,1 (4,2–12,6, 13)	p > 0,05

* — бессимптомным расценивалось течение ИКБ без клинических проявлений, но с положительным результатом иммунологической диагностики

ципу двухступенчатой диагностики: в качестве скринингового теста выполнялось ИФА-исследование, при получении положительного результата выполнялось подтверждающее исследование методом ИБ. В случаях отсутствия результатов иммунного блота, иммунологическое подтверждение диагноза проводилось на основании результатов повторного иммуноферментного анализа, выполненного методом «парных сывороток».

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

Анализ данных. Для анализа нами были отобраны данные из первичной документации (форма №025\у «медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях») — анамнез, результаты физического осмотра и результаты иммунологического обследования пациентов. Случаи ИКБ были распределены согласно классификации Asbrink и Novmark (1991), с дополнениями [11, 15, 16].

Статистическую обработку проводили с помощью программ MS Excel и IBM SPSS Statistics 23.0. При расчёте средних показателей оценку распределения проводили при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Качественные признаки представлены в виде абсолютных чисел с указанием долей (%) и расчётом 95% доверительного интервала (ДИ). Рассчитывали 95% доверительные интервалы для долей на основе bootstrap. Для сравнения количественных данных в несвязанных выборках применялся U-критерий Манна-Уитни. Для анализа качественных данных в несвязанных выборках применялся критерий χ^2 (ожидаемое явление принимает значение меньше 10 хотя бы в одной ячейке), использовался точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при p ≤ 0,05.

Результаты и их обсуждение

Возрастная и гендерная характеристика пациентов, распределённых по исследуемым группам, представлена в таблице 1, из которой видно, что средний возраст детей составил 6 лет, взрослых — 55 лет; распределение по полу у детей было равномерным. Среди взрослых пациентов женщин было значимо больше —

67,7% (критерий χ^2 , $p < 0,001$). Анализ полученных данных показал, что среди всех детей, направленных на консультацию инфекциониста ($n = 307$), большая часть (84%) находилась в возрастном интервале от 1 до 11 лет. Возрастное распределение у взрослых пациентов ($n = 353$) было бимодальным и имело два пика — с 26 до 40 лет и с 56 до 65 лет.

Иксодовый клещевой боррелиоз был подтвержден клинико-anamnestически И/ИЛИ иммунологически у 213 из 660 пациентов (32,3% ДИ 28,9–35,9), в т.ч. у 52 из 307 детей (16,9%, ДИ 12,7 – 21,3). У взрослых ИКБ диагностировался значимо чаще (критерий χ^2 , $p < 0,001$) — у 161 из 353 (45,6%, ДИ 40,5–50,7).

Медиана инкубационного периода от обнаружения присосавшегося клеща до первого клинического проявления ранней локализованной стадии ИКБ — мигрирующей эритемы (МЭ) составила 13 [8,25;17] дней ($n = 68$). В большинстве наблюдений ($n = 58$, 85%, ДИ 76,5–92,6) инкубационный период был от 3 до 28 дней, однако в ряде случаев ($n = 10$, 15%, ДИ 7,4–23,5) превышал 4 недели. В одном наблюдении у взрослого пациента инкубационный период от присасывания до возникновения МЭ в месте присасывания составил 85 дней. Тем не менее, в 66 из 68 наблюдений (97%, ДИ 93–100) инкубационный период укладывался в 2х месячный период. Значимых различий между медианами инкубационного периода у детей и взрослых не обнаружено (U-критерий Манна-Уитни, $p = 0,760$).

Распределение случаев ИКБ по стадиям по классификации Asbrink и Hovmark (1991) приведено в таблице 2.

Среди больных с ИКБ, как у детей ($n = 52$), так и у взрослых ($n = 161$) в условиях амбулаторно-поликлинического приема наиболее часто выявлялась ранняя локализованная стадия — в 44 (84%) и 123 (76,4%) случаях соответственно. Редко наблюдалась ранняя диссеминированная стадия (11% и 9,3%), еще реже — поздняя стадия (0% и 8,1%). У пациентов с ранней локализованной стадией ИКБ ($n = 167$) наиболее часто встречалась мигрирующая эритема (94,6%, ДИ 90,9–97,9, $n = 158$), в т.ч. у детей в 95% (ДИ 88–100, $n = 42$) и у взрослых в 94,3% (ДИ 89,9–98,1, $n = 116$).

У пациентов с ранней диссеминированной стадией период от появления МЭ до начала симптомов диссеминации составил от 10 до 66 дней, и лишь в одном из наблюдений — 183 дня ($n = 8$). Примечательно, что среди всех пациентов с ранней диссеминированной стадией ($n = 21$), проявления ранней локализованной стадии наблюдались только в 71% случаев ($n = 15$, ДИ 52–90).

Из 213 пациентов с ИКБ иммунологическая диагностика проводилась 200 пациентам, в том числе в динамике, всего было выполнено 497 исследований.

Проведен анализ результатов 144 ИФА-исследований, выполненных у пациентов с ранней локализованной стадией ИКБ (с точно известной датой начала заболевания и не получавших антибактериальную терапию на момент проведения исследования) на различных сроках от появления клинических симптомов ИКБ (рис. 1).

Из 77 исследований, проведенных в первые 3 недели от появления симптомов ранней локализованной стадии ИКБ, в 48 были обнаружены IgM и/или IgG (62%, ДИ 50,9–72,6), в 27 (35%, ДИ 25,0–46,2) результаты были отрицательными и в 2-х случаях (3%, ДИ 0–6,8) — сомнительными. Вероятность обнаружения антител значительно повышалась после 3-х недель от начала клинических проявлений. Так, лишь в 19 из 25 исследований, проведенных на 4–6 неделе, были обнаружены IgM и/или IgG (76%, ДИ 56–92). В свою очередь, из 42 исследований, выполненных, начиная с 7 недели от начала болезни, 39 (93%, ДИ 84–100) были положительными.

По аналогии, мы провели анализ результатов 129 ИФА-исследований у пациентов с ИКБ на различных сроках от присасывания клеща (исследования были проведены до получения терапии). Из 49 исследований, проведенных в первые 6 недель от присасывания клеща, 40 (47%, ДИ 37–58) были отрицательными, и в 41 исследовании (48%, ДИ 38–58) были обнаружены IgM и/или IgG. В то же время, из 44 исследований, проведенных начиная с 7й недели от присасывания, в 39 (89%, ДИ 79–97) были обнаружены IgM и/или IgG.

Дополнительно проведен анализ наличия клинико-anamnestических критериев для постановки диагноза ИКБ у пациентов с ранней локализованной стадией ИКБ ($n = 167$). Так, клинико-anamnestические критерии присутствовали в 89,8% (ДИ 84,9–94,0, $n = 150$) случаях. Статистически значимых различий по наличию критериев между детьми и взрослыми не обнаружено (точный критерий Фишера, $p > 0,05$).

Другой задачей исследования было установить окончательные диагнозы у пациентов, у которых был исключен ИКБ ($n = 447$). Из 447 пациентов (группы 2 и 4), у 351 пациента (78,5%, ДИ 74,6–82,2) диагности-

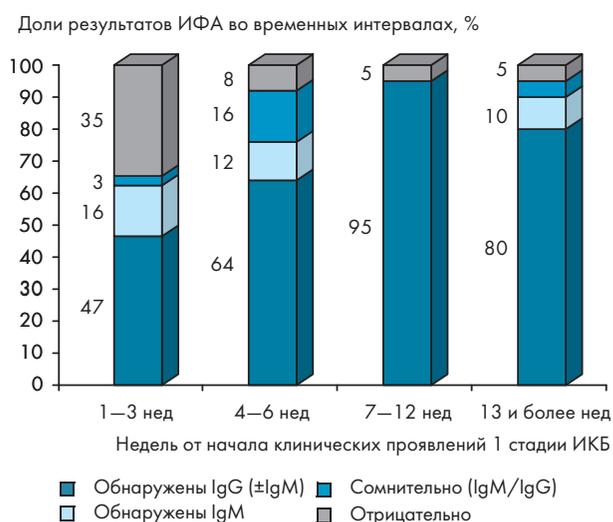


Рисунок 1. Результаты ИФА-исследований у пациентов с ранней локализованной стадией ИКБ в зависимости от недели от начала заболевания ($n = 144$)

Figure 1. Results of ELISA-immunoassay in patients with early localized stage of LB in dependence of weeks from disease onset

Таблица 3. Окончательные диагнозы у пациентов с исключенным ИКБ ($n = 447$)
Table 3. Distribution of patients without LB by definitive diagnosis

Окончательный диагноз (группа диагнозов)/ Definitive diagnosis (group of diagnoses)	Дети без ИКБ, % (ДИ, n) Children without LB, % (CI, n) $n = 255$	Взрослые без ИКБ, % (ДИ, n) Adults without LB, % (CI, n) $n = 192$	Значимость различий (χ^2), Statistical significance (χ^2), p
Присасывание клеща/ Tick bite	91,8 (88,2–95,0, 234)	60,9 (53,1–67,8, 117)	< 0,001
Другое инфекционное заболевание/ Another infectious disease	1,2 (0–2,7, 3)	2,1 (0,5–4,3, 4)	> 0,05
Укус другого насекомого/ Bite of another insect	2,0 (0,4–3,9, 5)	3,6 (1,2–6,7, 7)	> 0,05
Неинфекционное заболевание/ Non-infectious disease	3,5 (1,5–6,0, 9)	21,9 (16,1–28,1, 42)	< 0,001
Отсутствие заболеваний и/или состояний/ Absence of diseases and/or conditions	1,6 (0,4–3, 3)	11,5 (7,3–16,1, 22)	< 0,001

Таблица 4. Результаты ИФА-исследований у пациентов с присасыванием клеща и исключенным ИКБ в зависимости от возраста
Table 4. Results of ELISA assays in patients after tick bite without LB in dependence of age

Результат ИФА-исследования/ Result of ELISA assay	Дети с присасыванием клеща, % (ДИ, n) Children with tick bite, % (CI, n) $n = 204$	Взрослые с присасыванием клеща, % (ДИ, n) Adults with tick bite, % (CI, n) $n = 170$	Значимость различий (χ^2), Statistical significance (χ^2), p
Отрицательно/ Negative	84,3 (79,5–89,0, 172)	57,1 (50,0–64,6, 97)	< 0,001
Сомнительно/ Equivocal	5,9 (3,0–9,0, 12)	5,3 (2,3–8,9, 9)	> 0,05
Обнаружены IgM/ Positive IgM	4,9 (2,1–7,9, 10)	34,1 (26,6–41,4, 58)	< 0,001
Обнаружены IgG (\pm IgM)/ Positive IgG (\pm IgM)	4,9 (2,0–8,1, 10)	3,5 (1,2–6,4, 6)	> 0,05

ровано присасывание клеща без развития какого-либо заболевания, у 7 пациентов (1,6%, ДИ 0,5–2,8) — течение другого инфекционного заболевания, в т.ч. клещевой энцефалит ($n = 5$), клещевой риккетсиоз ($n = 1$), опоясывающий герпес ($n = 1$). Укус другого членистоногого был диагностирован в 12 случаях (2,7%, ДИ 1,3–4,3), течение неинфекционного заболевания диагностировано у 51 пациента (11,4%, ДИ 8,5–14,4). У 26 пациентов с подозрением на течение ИКБ по результатам осмотра не выявлено каких-либо заболеваний (5,8%, ДИ 3,8–8,1). Окончательные диагнозы у детей и взрослых с исключенным ИКБ представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы, в структуре окончательных диагнозов присасывание клеща без развития какого-либо заболевания значимо чаще (критерий χ^2 , $p < 0,001$) встречалось у детей (91,8%) по сравнению со взрослыми (60,9%). Это можно объяснить статистически значимо большей (критерий χ^2 , $p < 0,001$) частотой соматических заболеваний у взрослых (21,9% по сравнению с 3,5% у детей), течение которых требовало

проведения дифференциальной диагностики с ИКБ. Частоты встречаемости других инфекционных заболеваний и укусов других насекомых между детьми и взрослыми статистически значимо не различались (критерий χ^2 , $p > 0,05$). Статистически значимо большую (критерий χ^2 , $p < 0,001$) долю взрослых без каких-либо заболеваний (11,5%) по сравнению с детьми (1,6%) можно объяснить более частым направлением взрослых пациентов на обследование из-за наличия в анамнезе характерных эпидемиологических данных («лесной фактор»).

ИФА-исследование на определение антител к боррелиям было проведено 374 из 447 пациентам с исключенным ИКБ, в т.ч. 204 детям и 170 у взрослым. Суммарно, отрицательный результат был получен в 269 случаях (71,9%, ДИ 67,3–76,6), сомнительный — в 21 (5,6%, ДИ 3,5–8,0), IgM обнаруживались в 68 случаях (18,2%, ДИ 14,4–22,1), IgG (\pm IgM) — в 16 случаях (4,3%, ДИ 2,4–6,4). Все сомнительные или положительные результаты, полученные у этих пациентов, в

дальнейшем подтверждены как ложноположительные при помощи методов иммунного блота или парных сывороток. Дополнительно, мы проанализировали результаты ИФА-исследований у детей и взрослых по-отдельности (табл. 4).

Как видно из таблицы, у детей по сравнению со взрослыми статистически значимо реже (критерий χ^2 , $p < 0,001$) встречаются ложноположительные результаты определения IgM, в 4,9% по сравнению с 34,1%. Количество сомнительных или ложноположительных по IgG результатов ИФА статистически значимо между детьми и взрослыми не различалось (критерий χ^2 , $p > 0,05$).

Учитывая полученные нами данные о инкубационном периоде ИКБ (до 2-х месяцев в 97% наблюдений) и сроки инкубационных периодов других инфекций, передающихся клещами, следует рекомендовать пациенту 2х-месячный период наблюдения с контрольным осмотром по их истечении, а в случае возникновения каких-либо симптомов повторный осмотр проводится досрочно [16]. Полученные нами данные позволяют стратифицировать частоту клинических проявлений, возникающих после присасывания клеща в 2-х месячный период наблюдения. Наиболее часто у пациентов с ИКБ встречаются проявления ранней локализованной стадии (78,4%), в большинстве случаев в виде мигрирующей эритемы (94,6%). Таким пациентам диагноз может быть установлен клинически без дальнейшего лабораторного подтверждения, на основании факта присасывания клеща или посещения ареалов обитания клещей в анамнезе и наличия характерной мигрирующей эритемы, соответствующей критериям [14]. В случае неполного соответствия выявленного у пациента очага гиперемии критериям МЭ возможно проведение консультации врача-инфекциониста.

При возникновении других клинических проявлений дифференциально-диагностический ряд может становится достаточно широким [16]. При этом, учитывая риски развития ИКБ по данным мировой литературы (1–6%) и суммарную частоту соматических заболеваний у детей и взрослых, выявленных в нашем исследовании (11,4%), не всегда наличие каких-либо клинических проявлений может указывать на течение ИКБ [6–8]. В таком случае в начале целесообразно определить у пациента показания к госпитализации, и, если необходимости в круглосуточном наблюдении за состоянием нет, возможно направление пациента на консультацию врача-инфекциониста или других профильных специалистов (в зависимости от пораженной системы органов) для проведения дифференциальной диагностики и дальнейшего лечения.

По истечении 2-х месячного периода наблюдения у пациента может не быть симптомов течения ИКБ, однако учитывая продемонстрированные в нашем исследовании возможности бессимптомного течения ИКБ (7% всех пациентов с ИКБ) и дебюта ИКБ с проявлений диссеминированных стадий (у 6 из 21 пациента с ранней диссеминированной стадией), и сроки наибольшей чув-

ствительности ИФА-исследования после присасывания клеща, согласующиеся с данными литературы, целесообразно проводить иммунологическое обследование двухступенчатым методом у пациентов, которым не была проведена антибиотикопрофилактика ИКБ для выявления бессимптомного течения ИКБ [7, 8, 16–18]. Пациентов с бессимптомным течением ИКБ целесообразно направлять на консультацию инфекциониста для решения вопроса о назначении лечения и дальнейшего наблюдения.

Полученные нами данные о частоте ложноположительных результатов при использовании метода ИФА в качестве скринингового теста у пациентов с исключенным ИКБ (22,5%) подчеркивают необходимость проведения иммунологического обследования двухступенчатым методом, с выполнением ИФА-исследования в качестве скринингового теста и иммунного блота в качестве подтверждающего исследования [19].

При первичном осмотре после присасывания клеща врачу необходимо оценить наличие показаний для проведения постэкспозиционной профилактики иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита (для которых разработаны соответствующие режимы профилактики) [12, 13, 20]. В случае наличия показаний следует провести профилактику этих инфекций. Во время первичного приема необходимо объяснить пациенту возможные риски возникновения инфекций, передающихся клещами и их клинические проявления.

В то же время, проведение скринингового обследования у пациентов без симптомов ИКБ, получивших антибиотикопрофилактику, нецелесообразно. Учитывая данные о высокой эффективности антибиотикопрофилактики по данным литературы (от 87 до 99%), при отсутствии симптомов ИКБ обнаружение антител не изменит тактику ведения пациента, т.к. превентивное лечение уже было проведено в виде экстренной антибиотикопрофилактики [21, 22]. Следовательно, проведение иммунологического обследования у данной категории пациентов должно проводиться только при наличии подозрения на течение ИКБ, сформулированного на основании симптомов.

Мы продемонстрировали возможность дебюта ИКБ после 2-х месяцев от присасывания клеща, которая согласуется с данными литературы [16, 23, 24]. При отсутствии клинических проявлений ИКБ по результатам контрольного осмотра, в дальнейшем пациентам следует рекомендовать самонаблюдение сроком до 6 месяцев с контрольным осмотром по истечении этого периода.

С учетом результатов нашего исследования, нами разработан алгоритм наблюдения за пациентами после присасывания клеща (рис. 2).

Наше исследование имеет ряд ограничений. Основными ограничениями, повлиявшими на формирование выборки, были ретроспективный дизайн исследования, отсутствие рассчитанного объема выборки и несимметричные количества наблюдений в группах больных ИКБ (группы 1 и 3) с недостаточным объемом выборки де-

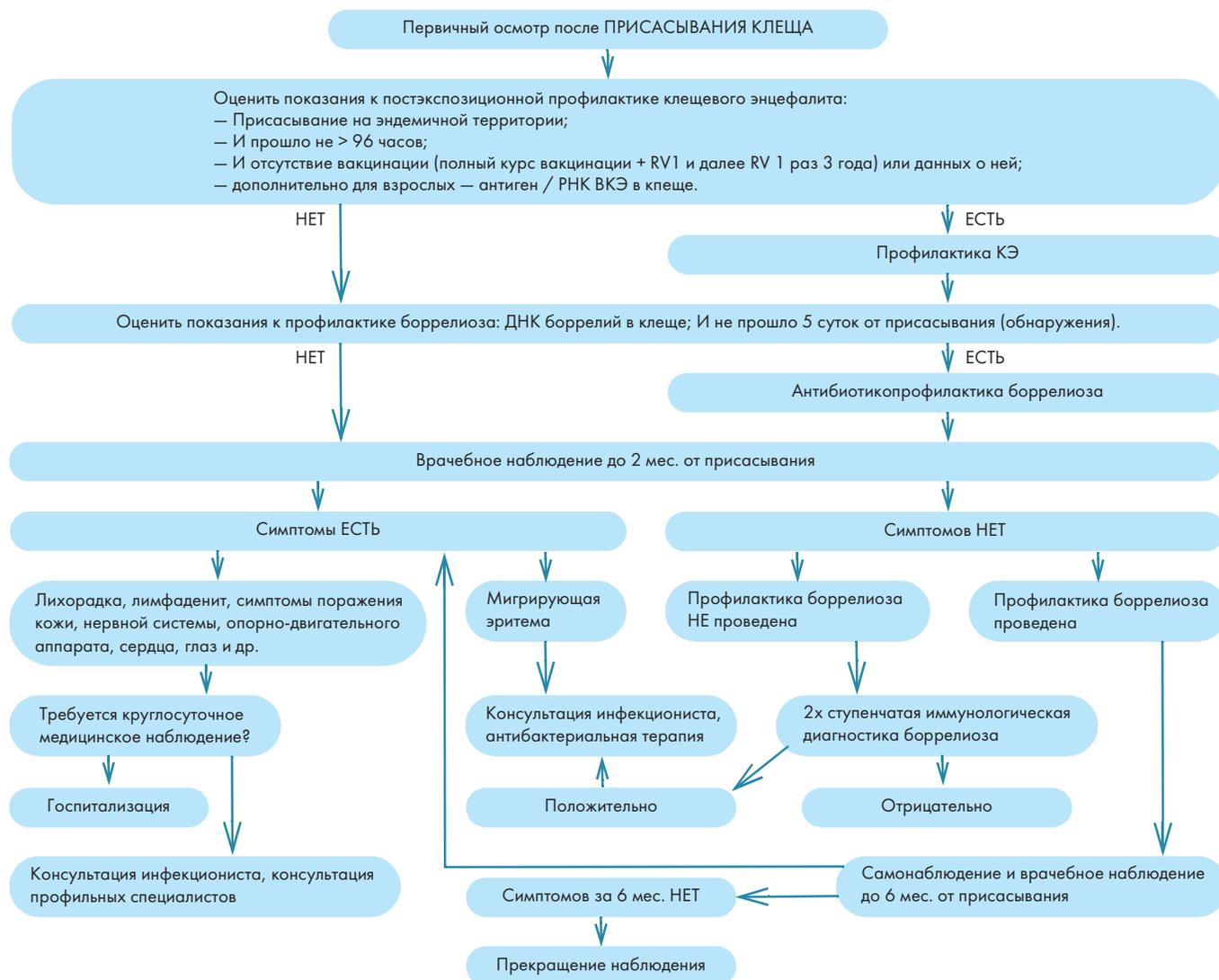


Рисунок 2. Алгоритм наблюдения за пациентами после присасывания клеща
Figure 2. Algorithm for monitoring patients after a tick bite

тей, больных ИКБ (группа 1). Следовательно, ряд различий, оказавшихся незначимыми при проверке статистическими критериями, не может служить доказательством отсутствия различий.

Из-за возможной разницы в чувствительности и специфичности методов лабораторного подтверждения диагноза, значительным ограничением при формировании выборки служило отсутствие единого метода определения антител к боррелиям.

Выводы

- Инкубационный период (от обнаружения присосавшегося клеща до появления мигрирующей эритемы) у пациентов с ИКБ составил в среднем 13 дней, но в 15% случаев может превышать 4 недели.

- В амбулаторно-поликлинических условиях пациенты с ранней локализованной стадией ИКБ встречались наиболее часто (78,4%). При этом, в подавляющем большинстве случаев основным клиническим проявлением

этой стадии, как у детей, так и у взрослых, была мигрирующая эритема (94,6%).

- На 4–6 неделе после присасывания клеща антитела класса IgM и/или IgG методом ИФА обнаруживались лишь в 76% случаев; начиная с 7 недели от начала заболевания, — в 93% случаев.

- У детей с исключенным ИКБ по сравнению со взрослыми статистически значимо реже встречались ложноположительные результаты определения IgM методом ИФА ($p < 0,001$).

Литература/References:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 гг.: Государственные доклады. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013–2022.
 [The state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014, 2015,

- 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2013–2022. (In Russ)]
2. Nelson CA, Saha S, Kugeler KJ, et al. Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme Disease, United States, 2005–2010. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1625–1631. doi:10.3201/eid2109.150417
 3. Kugeler KJ, Schwartz AM, Delorey MJ, Mead PS, Hinckley AF. Estimating the Frequency of Lyme Disease Diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(2):616–619. doi:10.3201/eid2702.202731
 4. Enkelmann J, Böhmer M, Fingerle V, et al. Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013–2017 [published correction appears in *Sci Rep.* 2021 Jun 21;11(1):13347]. *Sci Rep.* 2018; 8(1):14976. doi:10.1038/s41598-018-33136-0
 5. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2020;369:m1041. doi:10.1136/bmj.m1041
 6. Steere A.C. Lyme borreliosis / A.C. Steere, F. Strle, G.P. Wormser, L.T. Hu et al. *Nature Reviews. Disease Primers.* 2016. 2:16090.
 7. Briciu VT, Flonta M, Țăulescu DF, et al. Clinical and serological one-year follow-up of patients after the bite of *Ixodes ricinus* ticks infected with *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Infect Dis (Lond).* 2017; 49(4):277–285. doi:10.1080/23744235.2016.1258488
 8. Markowicz M, Schötta AM, Höss D, et al. Infections with Tickborne Pathogens after Tick Bite, Austria, 2015–2018. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(4):1048–1056. doi:10.3201/eid2704.203366
 9. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). *Ticks Tick Borne Dis.* 2016; 7(1):71–79. doi:10.1016/j.ttbdis.2015.08.009
 10. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(6):1137–1144. doi:10.1093/jac/dkq097
 11. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect.* 2019; 49(5):318–334. doi:10.1016/j.medmal.2019.04.381
 12. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28 января 2021 г. [SP 3.3686-21 «Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases» January 28, 2021. (In Russ)]
 13. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Иванова Г.П. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: Методические рекомендации для врачей., Санкт-Петербург, ФГУ «НИИДИ ФМБА», 2010 г. [Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Uskov A.N., Ivanova G.P. Ixodid tick-borne borreliosis in children and adults: Guidelines for doctors., St. Petersburg, Federal State Institution «NIIDI FMBA», 2010. (In Russ.)]
 14. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(1):69–79. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x
 15. Asbrink E, Hovmark A. Classification, geographic variations, and epidemiology of Lyme borreliosis. *Clin Dermatol.* 1993; 11(3):353–357. doi:10.1016/0738-081x(93)90089-u
 16. Bennett J.E. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9-th edition. [Ed. by J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser]. Philadelphia, 2020:2911-2922e.2.
 17. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). *Ticks Tick Borne Dis.* 2016; 7(1):71–79. doi:10.1016/j.ttbdis.2015.08.009
 18. Zákutná Ľ, Dorko E, Mattová E, Rimárová K. Sero-epidemiological study of Lyme disease among high-risk population groups in eastern Slovakia. *Ann Agric Environ Med.* 2015; 22(4):632–636. doi:10.5604/12321966.1185765
 19. C. Eldin, A. Raffetin, K. Bouiller, Y. Hansmann, F. Roblot, D. Raoult, P. Parola, Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2019. 49(2): 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.011>.
 20. Инструкция по медицинскому применению препарата Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=737b28fb-d8ea-4253-b741-b47ba588c7be (дата обращения: 14.06.2023). [Instruction for the medical use of the drug Human immunoglobulin against tick-borne encephalitis. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=737b28fb-d8ea-4253-b741-b47ba588c7be (date of request: 14.06.2023)]
 21. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med.* 2001; 345(2):79–84. doi:10.1056/NEJM200107123450201
 22. Шаркова В.А., Черникова А.А., Савина О.Г., Сильванович К.И. Особенности иксодового клещевого боррелиоза у детей Приморья. Национальные приоритеты России. 2016; 4(22):64–68. [Sharkova V.A., Chernikova A.A., Savina O.G., Sil'vanovich K.I. Features of tick-borne borreliosis in children in Primorye. *Natsional'niye prioritety Rossii.* 2016; 4(22):64–68. (In Russ.)]
 23. Бондаренко, А. Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2009:65–109. [Bondarenko A.L., Utenkova E.O., Natural-focal diseases. Kirov state medical academy, 2009:65–109. (in Russ.)]
 24. Skogman B.H., J. Sjöwall, P.E. Lindgren. The NeBoP score — a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe. *BMC Pediatrics.* 2015. 15(214).

Статья поступила 21.06.2023

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

Перинатальные факторы программирования девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев

К. В. ДАШИЧЕВ, Н. В. ОЛЕНДАРЬ, О. В. КУЛИБИНА,
Е. П. СИТНИКОВА, Т. Л. УСПЕНСКАЯ

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ярославль, Россия

Материалы и методы. Проводился анализ акушерского анамнеза и показателей вариабельности сердечного ритма в неонатальном периоде у преждевременно родившихся детей, имевших отклонения соматометрических показателей от референсных значений в возрасте 12 месяцев. Результаты. Избыточный вследствие различных причин уровень адреномиметиков, поступавших с материнской кровью, вызывал в организме плода повышение интенсивности метаболизма и ингибирование активности симпатoadреналовых систем. Возникавшее в этих условиях недостаточное обеспечение организма плода и новорожденного энергетическими и пластическими материалами инициировало перинатальное метаболическое программирование девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев.

Ключевые слова: недоношенные дети, физическое развитие, симпатoadреналовые системы

Perinatal programming factors of deviations of physical development of premature infants

K. V. Dashichev, N. V. Olenar, O. V. Kulibina, E. P. Sitnikova, T. L. Uspenskaya

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The analysis of obstetric anamnesis and indicators of heart rate variability in the neonatal period in prematurely born children who had deviations of somatometric parameters from reference values at the age of 12 months was carried out. Excessive due to various reasons, the level of adrenomimetics supplied with maternal blood caused an increase in the intensity of metabolism in the fetal body and inhibition of the activity of sympathoadrenal systems. The insufficient provision of the fetal and newborn organism with energy and plastic materials that arose under these conditions initiated perinatal metabolic programming of deviations in the physical development of prematurely born infants.

Keywords: preterm infants, physical development, sympathoadrenal systems

Для цитирования: Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Кулибина О.В., Ситникова Е.П., Успенская Т.Л. Перинатальные факторы программирования девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев. *Детские инфекции*. 2023; 22(3):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-22-26

For citation: Dashichev K.V., Olenar N.V., Kulibina O.V., Sitnikova E.P., Uspenskaya T.L. Perinatal programming factors of deviations of physical development of premature infants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-22-26

Информация об авторах:

Дашичев Кирилл Валерианович (Dashichev K.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; kirilld82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0082-4005>

Олендарь Наталья Владимировна (Olenar N.), к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Ярославский государственный медицинский университет; nolendar@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6443-6549>

Кулибина Ольга Валерьевна (Kulibina O.), к.м.н., доцент кафедры общей гигиены и экологии, Ярославский государственный медицинский университет; kulibinaov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6420-4745>

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

Успенская Татьяна Львовна (Uspenskaya T.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; utatiana.l@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3523-5830>

Важное значение в младенческом возрасте преждевременно родившихся детей имеет физическое развитие, поскольку особенности динамики его показателей могут быть предикторами хронических заболеваний в старших возрастных группах. Выявление нарушений физического развития детей в раннем возрасте создает предпосылки для их своевременной коррекции [1, 2]. Исследование влияния этих факторов на физическое развитие в младенческом возрасте в наибольшей степени актуально для преждевременно рождающихся детей, поскольку фетальный этап развития у них в большинстве случаев протекает с негативными влияниями на организм. Изучение роли перинатальных факторов в постнатальном развитии детей стимулировалось выдвиганием концепции метаболического программирования патологии бо-

лее старшего возраста на ранних этапах их развития [3]. Ранее авторы обсуждаемой концепции высказывали предположения о возможной роли симпатического отдела автономной нервной системы в перинатальном метаболическом программировании [4], но конкретные данные на этот счет в литературе отсутствуют.

Цель исследования — выявить особенности антенатального развития и оценить активность субкортикальных симпатoadреналовых систем в неонатальном периоде у преждевременно родившихся младенцев с девиациями соматометрических параметров.

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась последовательно в два этапа. На первом этапе проводилось клинко-биохи-

мическое и клинико-функциональное исследование недоношенных детей (НД), находившихся в областном отделении недоношенных детей г. Ярославля. В клиническое исследование включались новорожденные с гестационным возрастом 28–36 недель и состоянии которых оценивалось как среднетяжелое. Исключались из клинических исследований дети с пороками развития, тяжелой сопутствующей патологией нервной системы и внутренних органов инфекционного и другого генеза, с гипо- или гипергликемией и гипербилирубинемией более 170 мкмоль/л на момент исследования. Состояние детей за весь период новорожденности по шкале NTISS оценивалось как среднетяжелое и соответствовало 4–11 баллам (1–2 классы тяжести). Выхаживание недоношенных новорожденных детей осуществлялось в условиях специализированного стационара в соответствии с общепринятыми в РФ протоколами стандартов. Грудное молоко к моменту выписки из стационара получали 9,5% детей с ГВ 28–33 недель и 22% — с ГВ 34–36 недель. На втором этапе у этих детей в возрасте 6 и 12 месяцев по амбулаторным картам проводился анализ соматометрических показателей.

Оценка показателей физического развития недоношенных детей при рождении осуществлялась по номограммам ВОЗ, а в младенческом возрасте — по номограммам ВОЗ с расчетом «корригированного» возраста. Помимо общеклинического обследования в неонатальном периоде дважды проводилось обследование недоношенных новорожденных по скрининг-схеме «Профиль раздражение/угнетение» для оценки функционального состояния ЦНС в баллах [5]. Кроме того, исследовалась вариабельность сердечного ритма (ВСР), для чего дважды методом кратковременной записи регистрировались кардиоритмограммы (КРГ), которые обрабатывались автоматически с помощью диагностической системы «Валента +». В раннем неонатальном периоде недоношенным детям проводились нейросонография и доплеромет-

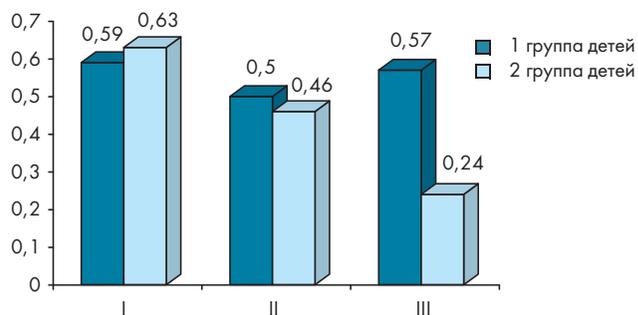


Рисунок 1. Средняя частота неблагоприятных акушерских факторов, баллы. I и II — сведения о повышенном риске хронической и острой гипоксии плода; III — сведения о повышенном риске адреномиметиков на организм плода

Picture 1. Average frequency of adverse obstetric factors, points. I and II — information about the increased risk of chronic and acute fetal hypoxia; III — information about the increased risk of adrenomimetics on the fetus

рия средней мозговой артерии с определением индекса резистентности сосудов головного мозга. Цифровой материал обрабатывался с помощью программы Statistica V.10, достоверность различия показателей между группами оценивалась по t-test критерию и точным методом Фишера, результаты которых верифицировались методом Манн-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Достоверными различие и корреляция считались при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В возрасте 6 и 12 месяцев по амбулаторным картам был проведен анализ соматометрических параметров детей, обследованных в неонатальном периоде. Младенцы, имевшие в возрасте 12 месяцев показатели массы и длины тела с оценками ниже средних или низкие и выше средних или высокие, составили 1 группу. Соответствующие оценки в этой группе были у 35% и 65% детей. Дети, у которых па-

Таблица 1. Характеристики недоношенных новорожденных детей
Table 1. Characteristics of premature infants

Показатели/Parameters		1 группа, % 1 st group, %	2 группа, % 2 nd group, %
Из двоен		18,2	21,3
Пол/ Gender	мужской / male	74,0*	51,0
	женский / female	26,0	49,0
Масса тела при рождении/ Birth weight	≤1500 г / ≤1500 g	34,8	31,1
	>1500 г / >1500 g	65,2	68,9
	ниже средней и низкая / below average and low	13,6	18,1
	выше средней и высокая / above average and high	9,1	0

* — достоверное различие показателей внутри групп ($p < 0,05$)

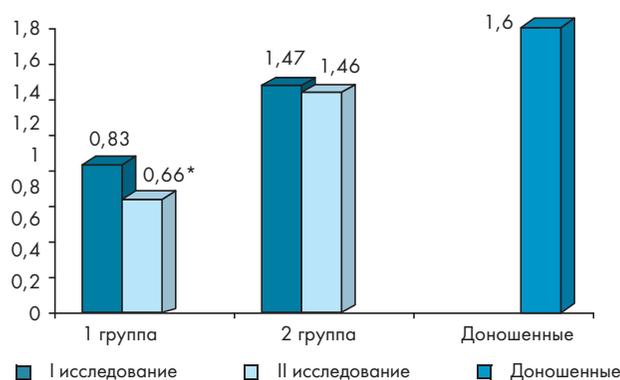


Рисунок 2. Спектральный показатель variability сердечного ритма — коэффициент отношения суммы мощностей медленных волн к мощности быстрых волн (ОМБВ), усл. ед., $M \pm SD$; * — достоверное различие с доношенными

Picture 2. The spectral indicator of heart rate variability is the ratio of the sum of the powers of slow and infraslow waves to the power of fast waves (LF + VLF)/HF, arb. units, $M \pm SD$; * — significant difference with full — term

аметры физического развития совпадали с референсными значениями, были включены во 2 группу.

При анализе акушерского анамнеза матерей каждый признак неблагоприятного течения беременности и родов оценивался в 1 балл, а их сумма пересчитывалась в среднем на одного ребенка (рис. 1).

Были выделены сведения о повышенном риске хронической и острой гипоксии плода [6]. Частота этих признаков в обеих группах была практически одинаковой, но такие сведения как курение матери и угроза преждевременных родов, по поводу чего женщинам назначались токолитические препараты, в 1 группе отмечены существенно чаще ($p < 0,05$). В 1 и 2 группах 22,7 и 23,5% детей родились путем кесарева сечения.

Частота детей из двоен в обеих группах была без существенного различия (табл. 1). В 1 группе недоношенных детей преобладал мужской пол. Доли детей с гестационным возрастом 28—33 и 34—36 недель и с массой тела при рождении менее 1500 и более 1500 г в 1 группе были практически одинаковы.

Диапазон массы тела при рождении в 1 группе составлял 1080—2950 г, во 2 группе — 1050—2660 г. Общие доли детей, имевших при рождении отклонения показателей физического развития от референсных значений, в 1 и 2 группах составили соответственно 22,7 и 18,1% ($p > 0,05$).

Неврологический статус у подавляющего большинства недоношенных новорожденных 1 группы характеризовался синдромом общего угнетения ЦНС, частота которого составила 80 и 34% ($p < 0,05$). При нейросонографии в раннем неонатальном периоде у всех недоношенных новорожденных определялись признаки незрелости головного мозга в виде обедненного рисунка извилин коры и умеренно повышен-

ной эхоплотности перивентрикулярных зон. Значения индекса резистентности артериальных сосудов головного мозга по данным доплерометрии у детей обеих групп не имели существенного различия и составляли ($M \pm SD$) $0,73 \pm 0,07$ и $0,72 \pm 0,05$ условных единиц.

Для характеристики субкортикальных систем, медиаторами которых являются катехоламины, использовался коэффициент ОМБВ, который определялся на основе спектральных параметров ВСР как отношение суммы мощностей медленных и сверхмедленных волн к мощности быстрых волн (ОМБВ) — (LF + VLF)/HF (рис. 2).

Для сравнения служили результаты исследования 20 здоровых доношенных новорожденных, находившихся в учреждении родовспоможения (3 группа). В расчет коэффициента была включена мощность сверхмедленных волн (VLF) на том основании, что её генез связывают с активностью субкортикальных гуморальных систем регуляции гомеостаза [7]. У доношенных и недоношенных новорожденных детей была установлена прямая связь значений этого показателя с нормированной мощностью медленных волн. По данным корреляционного анализа у недоношенных детей в позднем неонатальном периоде имела место тесная прямая связь коэффициента ОМБВ с количественными показателями неврологического статуса [7]. Следовательно, указанный коэффициент отражает реальные процессы, происходящие в ЦНС недоношенных новорожденных. В нашем исследовании у детей 1 группы значения коэффициента ОМБВ в позднем неонатальном периоде устанавливались на минимальных значениях; у детей 2 группы изменения показателя практически отсутствовали.

Обсуждение результатов. Низкие значения коэффициента ОМБВ у детей 1 группы означали гипofункцию субкортикальных симпатoadреналовых систем и снижение их регуляторного и стимулирующего влияния на кору головного мозга [8]. Анализ акушерского анамнеза матерей показал, что в 1 группе они чаще проходили лечение для пролонгирования беременности, первой линией которого является назначение β -адреномиметиков, вызывающих токолитический эффект [9]. Значительная часть матерей в этой группе курили во время беременности. Никотин является симпатомиметиком, стимулирующим у курящих женщин активность хромаффинных клеток надпочечников, и увеличивающим выброс норадреналина в периферических постганглионарных окончаниях СНС [10]. Следует иметь в виду, что симпатомиметическими свойствами обладает также тирамин, содержащийся в продуктах питания, при изготовлении которых используется процесс брожения [11]. В этих случаях в крови беременной женщины повышается уровень адреномиметиков, вследствие чего растет уро-

вень этих агентов и в организме плода. Проникновению соответствующих агентов в головной мозг плода способствует кровоток через фетальные коммуникации, минуя его печень [12]. Известно, что эти гормоны способны вызывать существенные изменения метаболизма, которые характеризуются усилением гликогенолиза и липолиза, увеличением содержания в крови глюкозы, пирувата, свободных жирных кислот и метаболическим ацидозом [13, 14]. Очевидно, что в организме плода избыточное поступление адреномиметиков может вызывать аналогичное повышение интенсивности метаболических процессов и мобилизацию энергетических ресурсов, требующие увеличения доставки необходимых субстратов и адекватной мобилизации гемодинамики. Установлено, что левый желудочек сердца плода функционирует на пике закона Франка-Старлинга, вследствие чего остаточный объем крови в нем отсутствует [15]. Это означает, что механизмом регулирования минутного объема сердца у плода являются, в основном, изменения частоты сердечных сокращений. Под влиянием адреномиметиков ЧСС у плода повышается. Однако известно, что постоянная стимуляция β -адренорецепторов ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и их десенситизации [16]. Следовательно, при поступлении адреномиметиков в избыточном количестве чувствительность к ним у сердца плода постепенно снижается, приводя к купированию тахикардии и уменьшению кровоснабжения органов. Сочетание повышенной интенсивности метаболизма и несоответствия притока крови к органам обуславливало дефицит нутриентов в организме плода. В одной из экспериментальных работ животные (крысы) в время беременности получали β -адреномиметики и у новорожденных была отмечена низкая масса тела [17].

Избыточный уровень адреномиметиков в организме плода по принципу отрицательной обратной связи способен ингибировать генерирование собственных адренергических медиаторов, снижая, таким образом, активность субкортикальных симпатoadреналовых систем [8]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у детей основной группы подобное состояние этих систем возникло на фетальном этапе развития под влиянием экзогенных адреномиметиков и персистировало в неонатальном периоде. Необходимо также учесть существенную морфологическую незрелость периферического звена симпатической нервной системы, свойственную преждевременно рождающимся детям [18]. Установленная гиподисфункция симпатoadреналовых систем у детей I группы означала отсутствие адекватного стимулирования интенсивности метаболизма, обеспечивающего неонатальную адаптацию, тем самым создавая в организме новорожденных состояние относительно

го недостатка пластических и энергетических материалов.

Заключение

Таким образом, избыточная стимуляция обменных процессов на фетальном этапе под влиянием экзогенных адреномиметиков и недостаточная стимуляция их в неонатальном периоде вследствие низкой активности симпатoadреналовых систем способствуют возникновению дефицита необходимых средств для жизнедеятельности плода и недоношенного новорожденного. Подобная ситуация является императивом для метаболического программирования с формированием экономного фенотипа. Варианты девиаций физического развития преждевременно родившихся младенцев определяются разнообразием эпигенетических механизмов программирования [19].

Литература/References:

1. Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Пухова Т.Г., Ситникова Е.П., Успенская Т.Л., Шитова А.С., Леонтьев И.А. Связь нутритивного статуса недоношенных новорожденных с особенностями их физического развития в младенчестве. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 173(1):27–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-27-32 [Dashichev K.V., Olendar N.V., Pukhova T.G., Sitnikova E.P., Uspenskaya T.L., Shitova A.S., Leontev I.A. Relationship between the growth in preterm infants and their nutritional state in neonatal period. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologija= Experimental & clinical gastroenterology*. 2020; 173(1):27–32. (In Russ.)]
2. Stephens B.E., Walden R.V., Gargus R.A. et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123:1337–1343.
3. Barker, D. J. P., Forsen, T., Uutela, A., Osmond, C. & Eriksson, J. G. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *Br. Med. J.* 2001; 323:1273–1276.
4. Hales C. N., Barker D. J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int. J. of Epidem.* 2013; 42:1215–1222.
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013. [Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. М.: MEDpress-inform, 2013. (In Russ.)]
6. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности. С.В. Новикова [и др.]; под ред. В.И. Краснополянского. М.: Медкнига, 2008. *Compensatory mechanisms of fetal development in conditions of placental insufficiency*. Novikova S.V. [et al.]. Krasnopol'sky V.I. (Ed). Moscow: Medkniga, 2008. (In Russ.)]
7. Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Кулибина О.В., Ситникова Е.П., Виноградова Т.В. К патогенезу синдрома общего угнетения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей. *Детские инфекции*. 2022; 21(1):23–28. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-23-28> [Dashichev K.V., Olendar N.V., Kulibina O.V., Sitnikova E.P., Vinogradova T.V. About pathogenesis of depressive state of central nervous system in premature infants. *Detskiye infektsii=Children infections*. 2022; 21(1):23–28 (In Russ.)]

8. Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер.с англ.; Под ред. В.И. Кобрин. М.: Логосфера, 2018. [Hall J.E. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edition. M, 2018. (In Russ.)]
9. Троханова О.В., Гурьев Д.Л., Брянцев М.Д., Гурьева Д.Д., Дылинова Ю.О., Гумукова Ф.Б. Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии. Доктор.Ру. 2017; 13(142)—14(143):37—43. [Trokhanova O.V., Guriev D.L., Bryantsev M.D., Gurieva D.D., Dylinova Yu.O., Gumukova F.B. Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens. *Doktor.R.=Doctor.Ru.* 2017; 13(142)—14(143): 37—43. (In Russ.)]
10. Меньшов В.А., Трофимов А.В., Загурская А.В. Никотин в различных системах его доставки и его влияние на вариабельность сердечного ритма. Практическая онкология. 2020; 4(21):327—43. [Menshov V.A., Trofimov A.V., Zagurskaya A.V., Berdnikova N.G., Yablonskaya O.I. Nicotine in various delivery systems of it and its effect on the heart-rate variability. *Prakticheskaya onkologiya=Practical oncology.* 2020; 4(21):327—43. (In Russ.)]
11. Харкевич Д.А. (ред.). Фармакология. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Harkevich D.A. (ed.). *Pharmacology.* M.: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.)]
12. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Clinical Pharmacology: National Guidelines. Belousov Y.B., Kukes V. G., Lepakhin V. K., Petrov V. I. (eds.). Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)]
13. Венгеровский А.И. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Vengerovsky A.I. *Pharmacology.* Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)]
14. Haji E., Al Mahri, S., Alorajij Y., Malik S.S., Mohammad, S. Functional Characterization of the Obesity-Linked Variant of the β_3 -Adrenergic Receptor. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22, 5721. <https://doi.org/10.3390/ijms22115721>
15. David G. Gardner, Dolores M. Shoback. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Tenth Edition. McGraw Hill Professional, 2017.
16. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Сизова Е.Н., Полежаева Т.В., Хлыбова С.В., Морозова М.А, Трухин А.Н., Коротаева Ю.В., Куншин А.А. Механизмы положительной и отрицательной модуляции эффективности активации адренорецепторов и других рецепторов, ассоциированных с G-белком (Обзор литературы). Сообщение 1. Десенситизация и эндогенные сенсibilizаторы рецепторов (ЭСААР, ЭСН1ГР и ЭСМХР). Вестник Уральской медицинской академической науки. 2016; 2:147—169. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-14-2-147-169> [Tsirkin V.I., Nozdrachyov A.D., Anisimov K.Yu., Sizova E.N., Polezhaeva T.V., Khlybova S.V., Morozova M.A., Trukhin A.N., Korotaeva Yu.V., Kunshin A.A. Mechanisms of positive and negative modulation of the efficiency of the activation of adrenoceptors and other receptors associated with g-protein (Review) Communication 1 desensitization and endogenous sensitizers of receptors (ESAAR, ESH1R and ESMChR) *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki=Journal of Ural Medical Academic Science.* 2016; 2:147—169. (In Russ.)]
17. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Sidelnikova V.M., Antonov A.G. *Premature birth. A premature infant.* Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.)]
18. Олендарь Н.В., Шорманов С.В., Дашичев К.В., Кулибина О.В. Сравнительная морфометрическая характеристика нейроцитов шейно-грудных ганглиев у доношенных и недоношенных новорожденных детей. Фундаментальные исследования. 2011; 11—1:78—81. [Olendar N.V., Shormanov S.V., Dashichev K.V., Kulibina O.V. Comparative morphometric characteristics of neurocytes of the cervicohoracic ganglions in full-term and premature infants. *Fundamental'nyye issledovaniya=The Fundamental Researches.* 2011; 11—1:78—81. (In Russ.)]
19. Нетребенко О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013; 92(1):84—92. [Netrebenko O. K. Programming nutrition (metabolic programming) at the early stages of development. *Pediatrics. Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2013; 92(1):84—92. (In Russ.)]

Статья поступила 21.04.2023

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.

Использование защитных масок после отмены ограничений, связанных с пандемией COVID-19: проспективное когортное исследование

Е. Ю. ПЫЛАЕВА, Д. В. ОРЛОВ, Н. А. МАРУДЕНКОВ, Е. А. КОЛЬЦОВА, М. Г. ТАТАРЯН, А. А. ЛИЦЕВ, Н. Н. ЗВЕРЕВА, И. М. СПИВАК, О. В. ШАМШЕВА, М. А. САЙФУЛЛИН

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

Длительное использование защитных масок, связанное с пандемией COVID-19, оказало значительное влияние на людей от негативизма до привыкания к использованию. Цель: оценить частоту использования масок после отмены ограничений, оценить возможное влияние отказа от ношения масок на заболеваемость COVID-19. Материалы и методы: проспективное продольное когортное исследование проводилось на территории Московского метрополитена с 15.03.22 по 11.04. 22 г. Выделено 3 когорты пассажиров: К1 — использующие маски, К2 — использующие маски с нарушением и К3 — не использующие маски. Проводилось определение долей когорт в зависимости от гендерной принадлежности, участка проезда, времени суток, рода занятий (использование бумажных носителей информации, электронных устройств). Определялись доли, их доверительные интервалы, сравнение значимости различий проводилось методом χ^2 Пирсона. Результаты: проведено 28 672 наблюдения с охватом 225 из 348 действующих станций (67,5%). В течение 5 недель доля пассажиров, не использующих маски (К3) увеличилась с 74% до 94,6%. Начиная со 2-го дня определены значимые различия между мужчинами и женщинами. Наибольшая доля пассажиров К3 была среди лиц, использующих электронные устройства. Среди лиц, использующих бумажные носители, тенденция к отказу от масок была наименее выраженной. Уменьшение пассажиров, использующих маски, в Москве не привело к росту заболеваемости COVID-19. Заключение: в отсутствие законодательных ограничений на принятие решения об использовании масок влияют гендерные и поведенческие особенности пассажиров. Полученные данные, в случае необходимости введения ограничительных мер, позволяют проводить дифференцированный подход в отношении различных контингентов граждан.

Ключевые слова: COVID-19, защитные маски, заболеваемость, транспорт, гендер, электронные устройства

Using of protective masks after the cancelling of the COVID-19 pandemic restrictions: Prospective cohort research

E. Yu. Pylaeva, D. V. Orlov, N. A. Marudenkov, E. A. Koltsova, M. G. Tataryan, A. A. Litsev, N. N. Zvereva, I. M. Spivak, O. V. Shamsheva, M. A. Sayfullin

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The long-term using of protective masks, linked with the COVID-19 pandemic, could have a significant impact on people from negativism to addiction to use them. Aim: to assess the frequency of mask use after the canceling of restrictions depending on gender and behavioral characteristics, to assess the possible impact of not wearing masks on the incidence of COVID-19. Materials and Methods: We conducted a prospective longitudinal cohort study on the Moscow Metro from 03/15/22 to 04/11/2022. Three cohorts of passengers were identified: K1 — using masks, K2 — wearing masks with deflection from rules and K3 — not using masks. The shares of cohorts were determined depending on gender, travel area, time of day, occupation (use of paper information carriers, electronic devices). The proportions, their confidence intervals were determined; the comparison of the significance of differences was carried out using the Pearson chi-square method. Results: we made 28672 observations covering 225 out of 348 metro stations (67.5%). Within 5 weeks (11–15 weeks of 2022 year), the proportion of passengers not using masks (K3) increased from 74% to 94.6%. Starting from the 2nd day, significant differences between men and women were identified. The largest share of K3 passengers was among those using electronic devices. Among those using paper, the trend towards the elimination of masks was the least pronounced. The decrease in passengers using masks in Moscow did not lead to an increase in the incidence of COVID-19. Conclusion: in the absence of legal restrictions, the decision to use masks is influenced by the gender and behavioral characteristics of passengers.

Keywords: COVID-19, protective mask, sickness rate, transport, gender, electronic devices

Для цитирования: Е.Ю. Пылаева, Д.В. Орлов, Н.А. Маруденков, Е.А. Кольцова, М.Г. Татарян, А.А. Лицев, Н.Н. Зверева, И.М. Спивак, О.В. Шамшева, М.А. Сайфуллин. Использование защитных масок после отмены ограничений, связанных с пандемией COVID-19: проспективное когортное исследование. *Детские инфекции*. 2023; 22(3):27-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-27-32

For citation: E.Yu. Pylaeva, D.V. Orlov, N.A. Marudenkov, E.A. Koltsova, M.G. Tataryan, A.A. Litsev, N.N. Zvereva, I.M. Spivak, O.V. Shamsheva, M.A. Sayfullin. Using of protective masks after the cancelling of the COVID-19 pandemic restrictions: Prospective cohort research. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):27-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-27-32

Информация об авторах:

Пылаева Екатерина Юрьевна (E. Pylaeva), travelmedicine@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4142-0998>
Орлов Дмитрий Викторович (D. Orlov), orlovdmity21@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1753-5664>
Маруденков Никита Андреевич (N. Marudenkov), marudenkov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0141-5040>
Кольцова Елена Алексеевна (E. Koltsova), len.colczowa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3143-4894>
Татарян Маргарита Грантовна (M. Tataryan), 345t99@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2380-3407>
Лицев Александр Алексеевич (A. Litsev), blackbaronsamedi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8989-3762>
Зверева Надежда Николаевна (N. Zvereva), zvereva_nadezhda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>
Спивак Игорь Маратович (I. Spivak, Ph.D), spivak_im@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0535-4081>

Шамшева Ольга Васильевна (O. Shamsheva), ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>
Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович (M. Sayfullin), dr_saifullin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>

Возникшая в 2020 году пандемия COVID-19, помимо медицинских аспектов, вызвала беспрецедентные социальные и экономические эффекты. Такие краеугольные вопросы как дистанцирование, самоизоляция, использование средств индивидуальной защиты (СИЗ), а в последующем вакцинопрофилактика стали объектом не только массового обсуждения, но и послужили формированию групп как сторонников, так и категорических противников внедряемых мер сдерживания распространения SARS-CoV-2. Впервые за историю пандемий непосредственное влияние на формирование общественного мнения оказывали средства массовой информации (СМИ). Несмотря на то, что эффективность использования защитных масок (далее — масок) была подтверждена во многих исследованиях [1, 2], движение «антимасочников», а затем и «антиваксеров» получило распространение в социальных сетях, вследствие чего появилось два противоборствующих лагеря сторонников и противников принятых мер [3, 4]. Подобная форма сопротивления оказалась не новой: противники ношения масок существовали во время пандемии «испанки» в 1918 году, однако в отсутствие социальных сетей и спекуляций в СМИ такие протесты были кратковременными [4, 5].

Одним из аргументов к отказу служила информация, что длительное использование масок может приводить к возникновению кожных заболеваний, связанных с продолжительным контактом с синтетическими материалами, хотя данное явление было описано среди медицинских работников, чье время использования СИЗ значительно дольше в сравнении с пассажирами общественного транспорта [6–9]. В то же время наблюдалась и обратная реакция. После отмены обязательного использования масок в Великобритании 79% участников опроса высказывались за восстановление данной ограничительной меры [3, 10]. В исследовании, проведенном в Германии, добровольное использование масок в разных группах и отношение к их использованию связано с разными причинами, включая страх инфицироваться и неприятие окружающими при отсутствии маски, однако основным мотивирующим фактором служило законодательное требование [11].

По данным работы Е. Роженцевой, более низкий уровень соблюдения масочного режима был среди лиц мужского пола и более молодого возраста по сравнению с женщинами и пожилыми людьми. При этом на ношение масок влияло несколько факторов: понимание высокой вероятности заражения новой вирусной инфекцией и серьезности последствий для здоровья, осознание эффективности защитных свойств медицинских масок, высокая готовность помогать окру-

жающим, забота о своем здоровье и наличие штрафных санкций [12].

Требование об обязательном использовании СИЗ в общественном транспорте г. Москвы было введено указом Мэра с 12.05.2020 г.* и осуществлялось до 15.03.22 г.** (672 дня), что легло в основу первой части нашего исследования, проведенного в условиях пандемии. В работе, проведенной осенью 2020 года, мы выявили значительную долю пассажиров московского метрополитена, использующих маски с нарушением правил ношения [13]. Нам также представлялось интересным продолжить данное исследование после отмены ограничительных мер и рекомендации использовать маски только при посещении общественных мест, к которым относится и метрополитен.

Целью нашей работы стала оценка приверженности к использованию защитных масок в метрополитене после отмены обязательных ограничений, связанных с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: проспективное продольное когортное наблюдательное исследование проводилось в наземном и подземном кластерах московского метрополитена в период с 15 марта по 11 апреля (с 11-й по 15-ю календарную неделю) 2022 года. Пассажиры Московского метрополитена (ММ) делились на три когорты: использующие маску с соблюдением правил ношения (K1), использующие с нарушением правил ношения — неполным закрытием дыхательных путей (K2) и не использующие маски (K3).

С 15 по 28 апреля наблюдения проводились по рабочим дням, последующие наблюдения — раз в неделю 4 и 11 апреля. Для наблюдений были выбраны участки метрополитена, повседневно используемые исследователями. Проводилась оценка доли пассажиров в обозначенных когортах в зависимости от гендерной принадлежности, времени суток (с ранжированием на утренние 5.45 до 9.00, дневные 9.00–17.00 и вечерние 17.00–21.00 часы), направления движения (в центр, из центра, кольцевое). Дополнительно оценивались занятия пассажиров во время поездки (использование бумажных носителей информации, электронных устройств).

Для оценки корреляции использования масок и заболеваемости COVID-19 в Москве использовались

* Указ от 07.05.2020 № 55-УМ «О внесении изменений в указ Мэра Москвы от 5 марта 2020 г. № 12-УМ»

** Указ Мэра Москвы № 14-УМ от 14.03.2022 «О признании утратившими силу отдельных положений указа Мэра Москвы от 8 июня 2020 г. № 68-УМ»

данные о заболеваемости, публикуемые в официальных источниках (ресурс стопкоронавирус.рф), в качестве отрезка была взята заболеваемость в течение марта и апреля 2022 г.

Статистическая обработка включала запись наблюдений в карту оценки пассажиров (чек-лист) с последующим переносом в электронную таблицу, проводился подсчет распространенности признака с определением его 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения значимости различий распространенности признаков в парных группах использовались методы многопольных таблиц (χ^2 Пирсона). Различия принимались как значимые при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программ MS Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и их обсуждение

Нами проведено 28 672 наблюдения на пятинадцати линиях метро с охватом 225 из 348 действующих станций (67,5%). На 11-й неделе (4 дня) проведено 8453 (29,5%) наблюдения; на 12-й неделе (5 дней) — 14 707 (51,3%); на 13–15-й неделе — 5512 (19,2%). Среди всех пассажиров метро отмечалось небольшое преобладание мужчин — 52,2%, однако в группе пассажиров, использующих бумажные носители, ($n = 794$), женщин было 60,7%, % ($p < 0,001$).

Временная динамика использования масок. В первый день после отмены ограничительных мер (15.03.22) доля K1 составила 18% (ДИ 16,2–19,9), K2 — 8% (ДИ 6,7–9,3), K3 — 74% (ДИ 71,8–76,2) пассажиров. На второй день доли когорт составили 12% (ДИ 10,7–13,3), 4,2% (ДИ 3,4–5,1) и 83,8% (ДИ 82,4–85,5%); различия между первыми двумя днями оказались значимыми, $p < 0,001$. В дальнейшем темпы отказа от использования масок были ме-

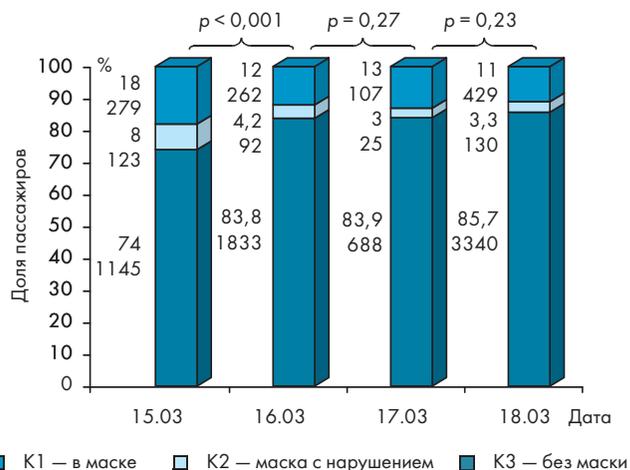


Рисунок 1. Соотношения когорт пассажиров в первые 4 дня после отмены ограничительных мероприятий
Figure 1. Proportions of passenger cohorts in the first 4 days after the canceling of restrictive measures

нее интенсивными: в сравнении со вторым днём на 3–4-й день после отмены ограничений значимых различий не установлено (рис. 1).

Всего на 11-й неделе наблюдений доля K1 составила 12,7% (ДИ 12,1–13,5), K2 — 4,4% (ДИ 3,9–4,8). На 12-й неделе показатели составили в K1 — 8% (ДИ 7,6–8,5), K2 — 1,5% (ДИ 1,4–1,7), на 13-й неделе K1 — 6,4% (ДИ 5,5–7,4), K2 — 1,3% (ДИ 0,8–1,8). С 11-й по 13-ю неделю изменения были значимыми. В последующие две недели имелась тенденция к дальнейшему отказу от использования масок, однако статистически значимых изменений мы не установили. На 15-й неделе наблюдения количество пассажиров K1 сократилось до 4,9% (ДИ 3,8–6), K2 — до 0,5% (ДИ 0,1–0,8).

Гендерные различия. В первый день наблюдений (15 марта) доля K1 среди мужчин составила 18,5%

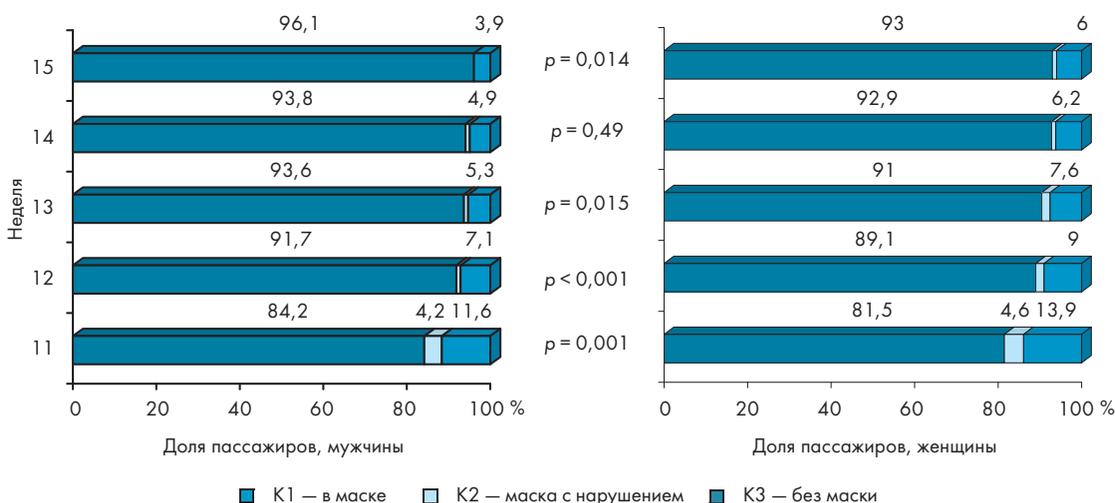


Рисунок 2. Доли мужчин и женщин, использующих защитные маски на 11–15 неделях
Figure 2. Proportions of men and women using protective masks at 11–15 weeks



Рисунок 3. Динамика использования масок у пассажиров с различным родом занятий в метро
Figure 3. Dynamics of mask using among passengers with different occupations in the subway

(ДИ 15,9–21,3), женщин – 17,5% (ДИ 14,8–20,4), K2 – 8,75% (ДИ 6,7–9,8) и 7,14% (ДИ 5,3–9) соответственно. Различия были незначимыми ($p = 0,4$). На второй день наблюдения, в сравнении с предыдущим днем, доли мужчин, использующих маску, были 10,7% (ДИ 9,1–12,5) и 3,7% (ДИ 2,7–4,8), женщин – 13,6% (ДИ 11,5–15,7) и 4,8% (ДИ 3,5–6,2) соответственно. Различия между группами K1 и K2 были в эти два дня статистически значимыми ($p = 0,03$).

В дальнейшем отмечалось еженедельное снижение доли пассажиров K1, при этом доля мужчин, использующих маски, была значимо ниже с 11 по 13 неделю. На 14-й неделе значимых различий мы не установили, однако на 15-й неделе различия стали значимыми: среди мужчин доля K1 составила 3,9% (ДИ 2,5–5,5), K2 – 0%. Доля женщин K1 – 6% (4,2–8), K2 – 1% (0,3–1,8) (рис. 2).

Зависимость использования защитных масок от рода занятий. Среди всех проведенных наблюдений



Рисунок 4. Заболеваемость COVID-19 в Москве с 1.03 по 30.04.2022 года*. Красной вертикальной линией отмечена дата отмены ограничений
Figure 4. The incidence of COVID-19 in Moscow from March 1 to April 30, 2022. The red vertical line marks the date the restrictions were canceled

* по данным Интернет-ресурса стопкоронавирус.рф

было установлено, что во время проезда в метро 57,8% пассажиров (ДИ 57,2–58,4) использовали цифровые устройства (смартфоны, ноутбуки, электронные книги), 2,8% (ДИ 2,6–3) – бумажные носители информации (газеты, книги, журналы). 39,4% (ДИ 38,9–40) пассажиров во время проезда не использовали какие-либо устройства. Среди пассажиров, использующих электронные устройства доля K1 составила 7,1% (ДИ 6,7–7,5), доля K2 – 1,8% (ДИ 1,6–2,1), среди пассажиров, использующих бумажные носители: K1 – 12,8% (ДИ 10,6–15,2), K2 – 3% (ДИ 1,9–4,3), без занятий K1 – 11,5% (ДИ 10,9–12), K2 – 2,9% (ДИ 2,6–3,2). Среди пассажиров, использующих электронные устройства были значимые различия в когортах с другими двумя категориями пассажиров ($p < 0,001$), тогда как между пассажирами, использующими бумажные носители и без занятий, значимых различий выявлено не было ($p = 0,48$).

При наблюдении в динамике среди пассажиров, использующих электронные устройства и без занятий отмечался постепенный отказ от использования масок (при сравнении показателей на 11-й и 15-й неделях $p < 0,001$). Среди пассажиров, использующих бумажные носители, значимых различий долей K1 и K3 не установлено ($p = 0,37$), однако к 15-й неделе в данной группе не наблюдалось лиц с нарушенным использованием маски (рис. 3).

Заболеваемость в Москве после отмены ограничений. В течение всего периода наблюдений в метро, а также в течение двух последующих недель (срок, регламентированный максимальным инкубационным периодом COVID-19) отмечался тренд к снижению заболеваемости на территории Москвы (рис. 4).

Действующие почти два года меры, регламентирующие обязательное использование СИЗ, вполне могли привести к привыканию ношения маски, так как данного времени было более чем достаточно для

формирования привычек и изменения восприятия окружающими человека, использующего СИЗ, от остороженного и насмешливого до позитивного. С другой стороны, как было показано в предыдущем нашем исследовании [13], значительная доля пассажиров использовала защитные средства формально, и степень приверженности была сопоставима с усилением мер контроля за соблюдением ограничительных мер. Согласно такой гипотезе, после отмены ограничительных мероприятий должен был произойти обвальное отклонение от ношения масок.

Проведенные нами наблюдения позволили определить несколько тенденций использования защитных масок в условиях снижающейся заболеваемости COVID-19 и при отмене обязательного использования масок в общественном транспорте.

Во-первых, мы определили, что снижение использования масок в метро в первые сутки всё же имело эффект скачка (уменьшение более чем на 30%). Резкое сокращение использования масок 16 марта, по нашему мнению, можно связать с эффектом внезапности, который мог произвести вышедший 14 марта указ Мэра Москвы, в связи с чем на следующий день после его публикации степень информированности пассажиров метро об отмене ограничений, вероятно, была низкой. В последующие дни снижение доли К1 происходило постепенно, и на пятнадцатой неделе (через 4 недели после отмены ограничений) доля К1 едва превышала 5%. Тем не менее, за это же время практически перестали встречаться пассажиры, использующие маску с нарушением правил ношения. Данный факт может свидетельствовать о том, что основным мотивирующим фактором для К2 послужила, в первую очередь, угроза применения штрафных санкций, нежели риск заражения инфекционным заболеванием.

Во-вторых, нами установлены гендерные различия в приверженности к использованию масок: если в первый день после отмены ограничений доли мужчин и женщин во всех когортах были сопоставимы, то уже на второй день произошло значительное увеличение доли мужчин, не использующих маски. В дальнейшем такая тенденция сохранялась и через 4 недели после отмены ограничений: среди мужчин лишь 3,9% использовали маски, тогда как среди женщин данный показатель составил 6%.—Несмотря на небольшие различия по гендерному признаку, все же доля женщин, использующих маски, была несколько выше, что можно объяснить половыми особенностями поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни, преобладающей у женщин [14].

В-третьих, среди пассажиров, использующих важные носители информации, отмечалась как значимо большая доля использующих маску, так и отсут-

ствие четкой тенденции к отказу от их использования в течение пятидневного наблюдения (рис. 3).

Наименьшая приверженность и более быстрый отказ от использования масок были среди пассажиров, использующих электронные устройства. Данное явление мы наблюдали и в предыдущем нашем исследовании и его объясняли неудобством одновременного использования средств индивидуальной защиты (в первую очередь перчаток) и электронных устройств [Литература/References:13]. Но данные текущего исследования нельзя объяснить теми же причинами, но они вполне согласуются с работами, показывающими, использование электронных устройств может приводить к уменьшению взаимодействия с окружающим миром и снижению социальных навыков [14—16].

В нашем исследовании мы не установили четкой взаимосвязи со временем проезда, направлением и различий на разных участках метро.

Сопоставление со статистикой заболеваемости показывает, что за уменьшением использования масок, не последовало повышения заболеваемости COVID-19 в Москве (рис. 4). Последнее возможно связано с формированием коллективного иммунитета, выработавшегося за два года пандемии, особенно после прошедшей волны, вызванной вариантом омикрон. Необходимы дальнейшие наблюдения, в том числе и в период эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ в осенне-зимнее время.

Заключение

Таким образом, на ношение защитных масок влияют гендерные различия, социальные особенности, а так же возможность штрафных санкций. Понимание поведенческих особенностей людей может позволить организовать персонализированный подход в различных группах в случае необходимости введения ограничительных мер.

Ограничения исследования. Все авторы единодушны, что для полноты понимания динамики приверженности к использованию масок было необходимо провести наблюдения перед выходом постановления Мэра Москвы, однако соответствующий документ был опубликован 14.03., в связи с чем мы не имели возможности в полной мере оценить ситуацию в последний день действия ограничений. Наблюдения производились в порядке обычного ежедневного передвижения исследователей, в связи с чем возникла неравномерность наблюдений на различных линиях метро. Тем не менее, объем выборки и охват в 2/3 от всего метрополитена позволяют предполагать, что динамика на других участках метро была бы сопоставима с полученными результатами.

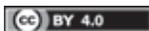
Литература/References:

1. Tabatabaeizadeh SA. Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis.

- Eur J Med Res.* 2021 Jan 2; 26(1):1.
doi: 10.1186/s40001-020-00475-6.
2. Li Y, Liang M, Gao L, Ayaz Ahmed M, Uy JP, Cheng C, Zhou Q, Sun C. Face masks to prevent transmission of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2021 Jul; 49(7):900–906.
doi: 10.1016/j.ajic.2020.12.007. Epub 2020 Dec 19.
doi: 10.1016/s40001-020-00475-6.
 3. Емельянова Е.К., Горошко Н.В., Пацала С. П. Ковидный нигилизм в условиях борьбы с пандемией COVID-19. Социальные аспекты здоровья населения. 2022. 68(1).
DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-1 [Emelyanova E.K., Goroshko N.V., Patsala S.V. COVID nihilism in the fight against the COVID-19 pandemic. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia. Social Aspects of Population Health* [serial online] 2022; 68(1):1.
DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-1-1 (In Rus).]
 4. Taylor S., Asmundson G.J.G. Negative attitudes about facemasks during the COVID-19 pandemic: The dual importance of perceived ineffectiveness and psychological reactance. *PLOS ONE.* 2021. 16(2):e0246317.
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246317>
 5. Dolan B. Unmasking history: Who was behind the anti-mask league protests during the 1918 influenza epidemic in San Francisco? *Perspectives in Med Humanities.* 2020. 5(19).
doi: <http://dx.doi.org/10.34947/M7QP4M>
 6. Ferguson F.J., Street G., Cunningham L., White I.R., McFadden J.P., Williams J. Occupational dermatology in the time of the COVID-19 pandemic: a report of experience from London and Manchester, UK. *Br J Dermatol.* 2021. 184(1):180–182.
doi:10.1111/bjd.19482
 7. Xie Z., Yang Y.X., Zhang H. Mask-induced contact dermatitis in handling COVID-19 outbreak. *Contact Dermatitis.* 2020. 83(2):166–167.
doi:10.1111/cod.13599
 8. Abdali S, Yu J. Occupational Dermatoses Related to Personal Protective Equipment Used During the COVID-19 Pandemic. *Dermatol Clin.* 2021 Oct; 39(4):555–568.
doi: 10.1016/j.det.2021.05.009.
 9. Dowdle TS, Thompson M, Alkul M, Nguyen JM, Sturgeon ALE. COVID-19 and dermatological personal protective equipment considerations. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021 Mar 23; 34(4):469–472.
doi: 10.1080/08998280.2021.1899730.
 10. Martin S, Vanderslott S. "Any idea how fast 'It's just a mask!' can turn into 'It's just a vaccine!'": From mask mandates to vaccine mandates during the COVID-19 pandemic. *Vaccine.* 2021 Oct. 28:S0264-410X(21)01351-7.
doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.031.
 11. Rieger M. To Wear or Not to Wear? Factors Influencing Wearing Face Masks in Germany during the COVID-19 Pandemic. *Social Health and Behavior.* 2020. 3(2):50–54.
doi: 10.4103/SHB.SHB_23_20
 12. Рожцова Е.В. Факторы и стимулы ношения медицинских масок в общественных местах в период эпидемий. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2022. 68(2):11.
doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-2-11
 - [Rozhentsova E.V. Factors and incentives for wearing masks in public places during epidemics. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia=Social Aspects of Population Health* [serial online]. 2022; 68(2):11. (In Rus).]
 13. Сайфуллин М. А., Кольцова Е. А., Симонова Я. А., Макиев Е. А., Климова Е. А., Пылаева Е. Ю., Зверева Н. Н., Пшеничная Н. Ю. Использование средств индивидуальной защиты пассажирами Московского метрополитена в условиях пандемии COVID-19. Проблемы особо опасных инфекций. 2021. 4:128–136.
DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-128-136
[Saifullin M.A., Kol'tsova E.A., Simonova Ya.A., Makiev E.A., Klimova E.A., Pylaeva E.Yu., Zvereva N.N., Pshenichnaya N.Yu. Use of Personal Protection Equipment by Moscow Subway Passengers under Conditions of COVID-19 Pandemic. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii=Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2021; 4:128–136. (In Russ.)]
 14. Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Никонов Е. Л., Доценко А. Н., Прохоренко Е. В., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Карамнова Н. С., Муромцева Г. А., Назаров Б. М., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей. КВТИП. 19(5):2670.
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2670>
[Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Nikonov E.L., Dotsenko A.N., Prokhorenko E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Karamnova N.S., Muromtseva G.A., Nazarov B.M., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Age and sex characteristics of behavioral risk factors and adherence to a healthy lifestyle in Muscovites. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020. 19(5):2670. (In Russ.)]
 15. Курашинова А.Х. Гаджетомания и проблемы развития личности. ИСОМ. 2016. 8(5):180–182.
doi: 10.17748/2075-9908-2016-8-5/1-180-182.
[Kurashinova A.Kh. Gadzhetomaniya i problemy razvitiya lichnosti. *Istoricheskaya i otsial'no-obrazovatel'naya mysl' = Historical and Socio-educational Ideas.* 2016. 8(5):180–182. (in Russ.)]
 16. Каменская В.Г., Томанов Л.В. Цифровые технологии и их влияние на социальные и психологические характеристики детей и подростков. Экспериментальная психология. 2022. 15(1):139–159.
doi:10.17759/exppsy.2022150109.
[Kamenskaya V.G., Tomanov L.V. Digital Technologies and their Impact on the Social and Psychological Characteristics of Adolescents. *Ekspperimental'naâ psihologiâ=Experimental Psychology.* 2022. 15(1):139–159. (In Russ.)]

Статья поступила 26.06.2023

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 применения отечественной вакцины Гам-Ковид-Вак-М для профилактики COVID-19 у детей

Т. М. Чернова¹, Д. О. Иванов¹, В. Н. Тимченко¹, С. М. Харит^{1,2}, М. Е. Балакина¹, Ю. К. Мирошникова¹, Е. В. Баракина¹, Е. Б. Павлова¹, А. В. Морозова³, Н. А. Мыскина³, И. Ю. Базунова⁴, А. А. Жеребцова⁴

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

³Детское поликлиническое отделение №41, Санкт-Петербург, Россия

⁴Городская поликлиника №27, Санкт-Петербург, Россия

Цель — оценить переносимость и эффективность отечественной векторной вакцины Гам-Ковид-Вак-М у детей 12–17 лет, приверженность к вакцинации подростков и родителей для совершенствования работы по профилактике COVID-19. Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 115 детей в возрасте 12–17 лет, привитых в 2022 г. вакциной Гам-КОВИД-Вак-М в двух детских поликлиниках Санкт-Петербурга. Дополнительный сбор информации проводился посредством телефонного интервью. Также проведен кросс-секционный анонимный онлайн-опрос подростков 15–17 лет для изучения информированности о COVID-19 и приверженности к вакцинопрофилактике. Результаты. Только 23,5% привитых относились к группе риска тяжелого и осложнённого течения COVID-19. Родители продемонстрировали приверженность к вакцинации против COVID-19 в 71,3% — привились сами и 73,1% посчитали необходимым защитить ребенка. Лишь в 14,1% случаев подростки 15–17 лет сами приняли решение привиться. По мнению 76,9% подростков COVID-19 является опасным заболеванием, при этом 55,6% считают вакцинацию неэффективной или вызывающей осложнения. В то же время проведенные нами исследования продемонстрировали невысокий риск побочных реакций после введения первого и второго компонента Гам-КОВИД-Вак-М — в 24,3% и 24,2% соответственно, что оказалось в 4 раза реже по сравнению с зарубежными вакцинами. Системные и местные реакции наблюдались в 1–2-й день после иммунизации. Все проявления были легкими или умеренными и разрешались в среднем за 1–2 дня. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Эффективность вакцины составила 97,4%. Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак-М.

Ключевые слова: COVID-19, дети, Гам-КОВИД-Вак-М, побочные проявления, приверженность к вакцинации

Experience in the use of vaccine Gam-Kovid-Vak-M for the prevention of COVID-19 in children

T. M. Chernova¹, D. O. Ivanov¹, V. N. Timchenko¹, S. M. Kharit^{1,2}, M. E. Balakina¹, Yu. K. Miroshnikova¹, E. V. Barakina¹, E. B. Pavlova¹, A. V. Morozova³, N. A. Myskina³, I. Yu. Bazunova⁴, A. A. Zherebtsova⁴

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

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

³Children's polyclinic department №41, Saint-Petersburg, Russia

⁴City Polyclinic No. 27, Saint-Petersburg, Russia

The goal is to evaluate the tolerability and effectiveness of the domestic vector vaccine Gam-Covid-Vak-M in children aged 12–17 years, adherence to vaccination of adolescents and parents to improve work on the prevention of COVID-19. Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 115 children aged 12–17 years who were vaccinated in 2022 with the Gam-COVID-Vac-M vaccine in two children's polyclinics in St. Petersburg was carried out. Additional information was collected through telephone interviews. A cross-sectional anonymous online survey of adolescents aged 15–17 was also conducted to study awareness of COVID-19 and adherence to vaccination. Results. Only 23.5% of those vaccinated were at risk for severe and complicated COVID-19. Parents showed low adherence to vaccination against COVID-19 — 71.3% vaccinated themselves and 73.1% considered it necessary to protect the child. Only in 14.1% of cases, a teenager aged 15–17 made the decision to be vaccinated. According to 76.9% of adolescents, COVID-19 is a dangerous disease, while 55.6% consider vaccination unnecessary, mainly due to ineffective protection and the possibility of complications. Nevertheless, side effects after the first and second components of Gam-COVID-Vac-M were observed in 24.3% and 24.2%, respectively, which is 4 times less than with foreign vaccines. Systemic and local reactions were observed on days 1–2 after immunization. All manifestations were mild or moderate and resolved within 1–2 days on average. Serious adverse events were not registered. The effectiveness of the vaccine was 97.4%. Conclusion. Preliminary results indicate good tolerance and efficacy of the domestic vaccine Gam-COVID-Vac-M.

Keywords: COVID-19, children, Gam-COVID-Vak-M, side effects, adherence to vaccination

Для цитирования: Чернова Т.М., Д.О. Иванов, В.Н. Тимченко, С.М. Харит, М.Е. Балакина, Ю.К. Мирошникова, Е.В. Баракина, Е.Б. Павлова, А.В. Морозова, Н.А. Мыскина, И.Ю. Базунова, А.А. Жеребцова. Опыт применения отечественной вакцины Гам-Ковид-Вак-М для профилактики COVID-19 у детей. Детские инфекции. 2023; 22(3):33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-33-38

For citation: Chernova T.M., D.O. Ivanov, V.N. Timchenko, S.M. Kharit, M.E. Balakina, Yu.K. Miroshnikova, E.V. Barakina, E.B. Pavlova, A.V. Morozova, N.A. Myskina, I.Yu. Bazunova, A.A. Zherebtsova. Experience in the use of vaccine Gam-Kovid-Vak-M for the prevention of COVID-19 in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-33-38

Информация об авторах:

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

Иванов Дмитрий Олегович (Ivanov D., MD), 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), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей им. профессора

М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; timchenko220853@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>

Харит Сусанна Михайловна (Kharit S., MD), д.м.н., профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии, «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия; kharit-s@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

Балакина Мария Евгеньевна (Balakina M.), студентка 5 курса педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; mariaevgenevna@yandex.ru

Мирошникова Юлия Константиновна (Miroshnikova Yu.), студентка 5 курса педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; yulua.konstantinovna@mail.ru

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

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

Морозова Анастасия Владимировна (Morozova A.), заведующая детским поликлиническим отделением №41, Санкт-Петербург; pd41@zdrav.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0796-6644>

Мыскина Надежда Александровна (Myskina N.), врач-иммунолог, детское поликлиническое отделение №41, Санкт-Петербург; pd41@zdrav.spb.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9630-4456>

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

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

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) в детском возрасте протекает преимущественно бессимптомно, в легкой или, значительно реже, среднетяжелой формах [1]. В тоже время в педиатрической практике при COVID-19 описаны случаи острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и мульти-системного воспалительного синдрома (МСВС), в том числе с летальным исходом [2, 3]. Группу риска по тяжелому течению заболевания составляют дети с сопутствующей неврологической патологией, злокачественными новообразованиями, метаболическими нарушениями, ожирением, сахарным диабетом, хроническими легочными, сердечно-сосудистыми и нефрологическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями [4]. Помимо возможности развития жизнеугрожающих состояний, у 8,5% реконвалесцентов в пост-остром периоде COVID-19 отмечаются различные нарушения здоровья со стороны нервной и эндокринной систем, психической деятельности, вегетативной регуляции, чаще у детей школьного возраста. Причем постковидные проявления наблюдаются как после легкой, так и бессимптомной формы заболевания [5, 6]. С появлением новых вариантов коронавируса дельта и омикрон резко увеличилась вовлеченность детей в эпидемический процесс, а также количество случаев госпитализаций со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания [7, 8].

Самым эффективным средством защиты от инфекционного заболевания является вакцинопрофилактика. Основной вопрос для внедрения любой вакцины заключается в том, что перевешивает: предотвращение вреда от болезни или потенциальные риски, связанные с вакцинацией? С одной стороны, специфическая профилактика новой коронавирусной инфекции влечет за собой как индивидуальную пользу для ребенка (защита от тяжелого случая COVID-19 и постковидных проявлений), так и выгоду для общества в целом (снижение распространения вируса среди населения, сокращение экономических потерь из-за заболеваемости и хронического стресса трудоспособного населения). С другой стороны, при принятии положительного решения об

иммунизации важнейшую роль играет безопасность вакцины и низкий риск развития побочных реакций. Как и любая другая, вакцина против COVID-19 может вызвать развитие нежелательных реакций, в том числе и у детей. С этой позиции представляется важным оценить риск развития побочных эффектов и приверженность к вакцинации против новой коронавирусной инфекции подростков и родителей.

На сегодняшний день для детей одобрен ряд зарубежных вакцин против SARS-CoV-2 на основе М-РНК технологий (Pfizer-BioNTech, Moderna — для лиц старше 6 мес.), протеиновые (Novavax — для лиц старше 12 лет), инактивированные (Sinovac — для лиц старше 6 мес.), а также отечественная вакцина на основе аденовирусного вектора (Гам-Ковид-Вак-М — для лиц 12–17 лет) [9, 10, 11]. В настоящее время для детей и подростков наиболее изучена безопасность и эффективность М-РНК вакцин против COVID-19. На основе рекомендаций Стратегической консультативной группы экспертов по иммунизации (SAGE) ВОЗ разработала рекомендации по их использованию [12, 13]. В тоже время публикации об эффективности и безопасности отечественной вакцины Гам-Ковид-Вак-М у детей, а также оценки приверженности к вакцинации со стороны родителей единичны.

Охват вакцинацией детей прежде всего зависит от решения их родителей. Основная обеспокоенность традиционно связана с возможностью серьезных побочных проявлений после иммунизации (ПППИ), в том числе и после вакцинации против новой коронавирусной инфекции [14]. Мета-анализ 44 исследований, в которых приняли участие 3 17 055 родителей, показал, что только 60,1% родителей намерены вакцинировать своих детей от COVID-19, отказываются от прививки — 22,9%, а доля неуверенных в ее проведении составляет 25,8% [15]. В России в соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» несовершеннолетние в возрасте старше пятнадцати лет имеют право на информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство или на отказ от него. Тем не

менее до настоящего времени неизвестны степень осведомленности подростков 15–17 лет о специфической профилактике новой коронавирусной инфекции и их отношение к проведению иммунизации против COVID-19.

Цель исследования — оценить переносимость и эффективность отечественной вакцины Гам-Ковид-Вак-М у детей 12–17 лет, приверженность к вакцинации против новой коронавирусной инфекции подростков 15–17 лет и родителей для совершенствования работы по профилактике COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 115 детей в возрасте 12–17 лет, привитых в феврале-сентябре 2022 г. комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак-М в двух детских поликлиниках Санкт-Петербурга. Иммунизация проводилась в два этапа с интервалом 3 недели. Критерии допуска к вакцинации включали: отсутствие лихорадки, катаральных симптомов, затруднения дыхания, нарушения обоняния и вкуса в последние 14 дней; отсутствие контактов с больными инфекционными заболеваниями в последние 14 дней. Дополнительный сбор информации проводился через 1 мес. после введения второй дозы вакцины посредством телефонного интервью. Из 115 реципиентов второй дозы Гам-Ковид-Вак-М информацию о течении поствакцинального периода согласились озвучить 90 чел.

Все дети были разделены на 2 группы: 12–14 лет — прививаются с согласия родителей, 15–17 лет — принимают решение о вакцинации самостоятельно.

В ходе работы проанализированы возрастная структура вакцинированного детского населения; причины, побудившие к вакцинации; эпидемиологический анамнез и наличие у привитых сопутствующей патологии; частота и выраженность ПППИ на введение первого и второго компонента вакцины; заболеваемость COVID-19 в течение 6–12 мес. после вакцинации. Во всех случаях обращения в медицинское учреждение с симптомами острой респираторной инфекции ребенок обследовался на SARS-CoV-2. Этиологическая диагностика НКВИ проводилась путем выявления РНК SARS-CoV-2 в материале из ротоглотки и носа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (набор реагентов «Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG», Россия) и с помощью экспресс-теста для выявления антигена коронавируса SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа (набор реагентов «Экспресс-антиген SARS-CoV-2-ИХА», Россия).

Кроме того, в январе-феврале 2023 г. проведен кросс-секционный анонимный онлайн-опрос с целью изучения информированности подростков 15–17 лет о новой коронавирусной инфекции, методах ее профилактики, осведомленности о вакцинопрофилактике COVID-19. Заполнить анкету в Google Forms, которая включала вопросы с различными вариантами ответов, пожелала 507 участников (309 девочек и 198 мальчиков).

Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах (n) с указанием долей (%) и расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) по Клопперу-Пирсону. Различия между группами проводились с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия в группах считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В структуре привитых преобладали подростки 15–17 лет (61,7%) [$n = 71$; ДИ: 52,2%–70,6%], по сравнению со школьниками 12–14 лет (38,3%) [$n = 44$; ДИ: 29,4%–47,8%].

Несмотря на существующие рекомендации по приоритетной вакцинации детей из группы высокого риска тяжелого и осложнённого течения COVID-19 [16], только 23,5% ($n = 27$) привившихся имели сопутствующую патологию: у 6,9% в анамнезе имелись указания на пищевые или лекарственные аллергические реакции, еще 4,3% страдали аллергическими заболеваниями (поллиноз, атопический ринит, атопический конъюнктивит), реже отмечались бронхиальная астма, заболевания центральной нервной системы, ожирение, сахарный диабет и др. (рис. 1). Отсутствие объективных знаний о безопасности и эффективности нового вакцинного препарата и боязнь ухудшения фонового состояния ребенка могут снижать доверие к иммунизации против НКВИ как у населения, так и медицинских работников.

По результатам проводимых нами ранее опросов более 80% родителей уверены, что иммунопрофилактика — эффективный способ защиты от инфекционных заболеваний и прививки необходимы. Тем не менее до 5–7% детей не были вакцинированы в рамках национального календаря профилактических прививок, еще треть не привиты против одной или нескольких инфекций [17, 18]. Аналогичная тенденция отношения родителей была продемонстрирована к специфической профилактике НКВИ. Так, 4,3% ($n = 5$) из них отказывались от всех профилактических прививок ребенку, а 37,4% ($n = 43$) прививали детей выборочно. Угроза заболевания



Рисунок 1. Фоновая патология у привитых против COVID-19 детей ($n = 115$)

Figure 1. Background pathology in children vaccinated against COVID-19 ($n = 115$)

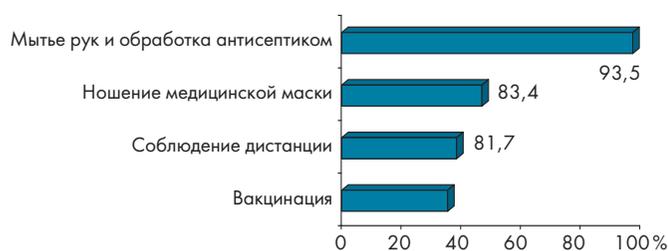


Рисунок 2. Знание подростками 15–17 лет средств профилактики COVID-19 ($n = 507$)

Figure 2. Knowledge of adolescents 15–17 years old about means of preventing COVID-19 ($n = 507$)



Рисунок 3. Причины непривитости против COVID-19 подростками 15–17 лет ($n = 507$)

Figure 3. Reasons for not being vaccinated against COVID-19 among adolescents 15–17 years old ($n = 507$)

НКВИ не сильно повлияла на родительское мнение — только 71,3% привились сами и 73,1% посчитали необходимым защитить своего ребенка.

Между тем, к совету старших членов семьи прислушалась лишь половина подростков 15–17 лет (49,3%) ($n = 35$), треть вакцинировались по рекомендации учебного заведения (36,6%) ($n = 26$). И лишь в 14,1% ($n = 10$) случаев ребенок сам посчитал необходимым привиться. Тем не менее проведенный онлайн-опрос показал, что три четверти детей в этом возрасте (76,9%) ($n = 390$) считают COVID-19 опасным заболеванием, причем девочки (80,6%) ($n = 249$) значительно чаще по сравнению с мальчиками (71,2%) ($n = 141$) ($\chi^2 = 5,97$, $p = 0,015$). Опасность подростки видят в том, что заболевание может протекать тяжело (62,1%) ($n = 315$), возможны осложнения (66,9%) ($n = 339$) и даже летальный исход (59,2%) ($n = 300$). Однако среди возможных средств профилактики НКВИ наряду с гигиеной рук, ношением маски и соблюдением дистанции, только 81,1% ($n = 411$) опрошенных знали о наличии специфической профилактики (рис. 2). При этом половина участников анкетирования (55,6%) ($n = 282$) посчитали не нужным вакцинироваться против НКВИ, и это мнение с одинаковой частотой высказали подростки обоего пола (50,5%, $n = 100$ и 59,2%, $n = 183$) ($\chi^2 = 3,72$, $p = 0,054$). Интересно отношение к вакцинации девочек, которые в подавляющем большинстве оценивают COVID-19 как серьезное заболевание, но при этом считают достаточными для профи-

лактики только неспецифические меры. Практически 80% анкетированных (79,9%) отметили, что обладают всеми необходимыми знаниями и более подробная информация им не нужна. Однако недостаточность информации все же прослеживается в ответах на вопрос «Почему вы не привились против COVID-19?». Так, 5,3% ($n = 27$) опрошенных не знали о возможности иммунизации для подростков, каждый пятый (21,5%, $n = 104$) расценивал наличие аллергии или хронического соматического заболевания как противопоказание к прививке, еще четверть (25,0%, $n = 127$) свое решение не вакцинироваться мотивировали неэффективностью защиты от заболевания (рис. 3). Однако чаще всего подростки опасались возможных осложнений после прививки (35,3%) [$n = 179$; ДИ:31,1%–39,6%].

Согласно информации Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), в течение 7 дней после введения первой и второй дозы мРНК-вакцин против COVID-19 более 90% подростков сообщили о каком-либо симптоме системной или местной реакции, несколько чаще на вторую дозу, в основном легкой или умеренной степени [19, 20, 21]. В ходе проведенного нами исследования было установлено, что у анализируемых детей ПППИ как после первого, так и после второго компонента отмечались почти в 4 раза реже (24,3% и 24,2% соответственно) по сравнению с зарубежными вакцинами. Анализ полученных нами данных показал, что частота нежелательных явлений не отличалась в возрастных группах 12–14 лет и 15–17 лет после введения первой (22,7% и 25,4% соответственно) ($\chi^2 = 0,10$, $p = 0,749$) и второй (21,5% и 27,4% соответственно) ($\chi^2 = 0,58$, $p = 0,448$) дозы вакцины Гам-Ковид-Вак-М. Однако различные ПППИ в 3 раза чаще наблюдались среди детей с фоновыми состояниями (48,3%) [$n = 14$; ДИ:29,4%–67,5%] по сравнению с группой не имеющих таковых (15,1%) [$n = 13$; ДИ:8,3%–24,5%]. Системные реакции проявлялись лихорадкой до 37,5°C (только в одном случае до 39,0°C после обеих доз), головной болью, головокружением, слабостью, болью в мышцах конечностей (рис. 4). Все проявления отмечались в 1–2-й дни после иммунизации, были легкими или умеренными и разрешались в среднем за 1–2 дня. Наиболее частым местным симптомом была боль в месте инъекции, в единичных случаях в сочетании с гиперемией до 5 см в диаметре на оба компонента. В отличие от общих симптомов, местная реакция регистрировалась в 2,5 раза чаще на второй компонент ($\chi^2 = 3,63$, $p = 0,057$). Частота местных и системных вакцинальных реакций не превышала предусмотренную инструкцией к вакцине и была даже несколько меньше, чем описано в литературе для м-РНК вакцин.

С началом вакцинальной кампании против COVID-19 стали появляться сообщения о развитии миокардита или перикардита в течение 7 дней после введения второй дозы м-РНК вакцин, особенно у лиц мужского пола в возрасте 12–29 лет. Заболевание, в основном, протекало в легкой степени тяжести, большинство пациентов

выздоровливали без остаточных явлений [22, 23]. Однако у двух мальчиков-подростков описаны летальные исходы, связанные с поствакцинальным повреждением миокарда [24]. В связи с повышенным риском развития сердечной патологии Франция и Германия приняли решение не рекомендовать м-РНК вакцины против COVID-19 лицам моложе 30 лет [25]. В проведенном нами исследовании серьезных нежелательных явлений, связанных с вакциной Гам-Ковид-Вак-М, не зарегистрировано. Причем не только в поствакцинальном периоде, но и в течение 6—12 мес. после иммунизации.

Высокая профилактическая эффективность м-РНК вакцин против COVID-19 была продемонстрирована у детей старше 12 лет. Так эффективность Pfizer-BioNTech по снижению заболеваемости НКВИ в возрастной группе 12—15 лет составила 100% после введения двух доз [26], Moderna показала 93,3% защиту у участников в возрасте 12—19 лет [27]. В результате катamnестического наблюдения за привитыми вакциной Гам-КОВИД-Вак-М было установлено, что только 2,6% ($n = 3$) привитых через 2—3 мес. после завершения курса иммунизации перенесли заболевание в легкой форме. Таким образом эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак-М у наблюдаемых детей составила 97,4% [$n = 115$; ДИ:92,6%—99,5%]. Нижний предел 95-процентного доверительного интервала выше 92% может являться доказательством эффективности вакцины у детей 12—17 лет и согласуется с эффективностью зарубежных препаратов в этой возрастной группе.

Заключение

Основными факторами, влияющим на принятие решения об иммунизации являются эффективность и профиль безопасности вакцинного препарата. Результаты данного исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности отечественной вакцины Гам-КОВИД-Вак-М у подростков 12—17 лет, в ряде случаев превосходящие зарубежные препараты. В частности, побочные проявления после иммунизации Гам-КОВИД-Вак-М отмечались почти в 4 раза реже (24,3% и 24,2% соответственно) по сравнению с м-РНК вакцинами (более 90%), а эффективность по снижению заболеваемости (97,4%) оказалась выше, чем у реципиентов Moderna (93,3%). Тем не менее из-за ограниченного размера выборки к полученным результатам следует относиться с осторожностью и окончательные выводы делать преждевременно. Несомненно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Наше исследование подтвердило, что вакцинация против COVID-19 является сложным решением для родителей и несовершеннолетних 15—17 лет, принимающих решение самостоятельно. В условиях угрозы заболевания и развития нежелательных последствий инфекции, эти группы продемонстрировали низкую приверженность к иммунизации против новой коронавирусной инфекции (73,1% и 14,1% соответственно). Несмотря на то, что среди привитых преобладали подростки 15—17 лет, онлайн-опрос выявил недостаточную информированность о специфической профилактике COVID-19 в этой возрастной группе. Кроме того, среди привитых отмечена низкая приверженность к вакцинации детей из группы высокого риска тяжелого и осложнённого течения COVID-19. В тоже время доказано, что прививки могут помочь предотвратить тяжелое течение инфекции и негативные исходы, особенно у детей с сопутствующими заболеваниями и иммуносупрессивными состояниями [28]. Поскольку органы общественного здравоохранения остаются надежным источником информации и пользуются доверием подавляющего большинства родителей по вопросам вакцинопрофилактики [29, 30], для повышения охвата прививками детского населения необходимо более подробное информирование родителей и подростков 15—17 лет о безопасности и эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак-М против COVID-19.

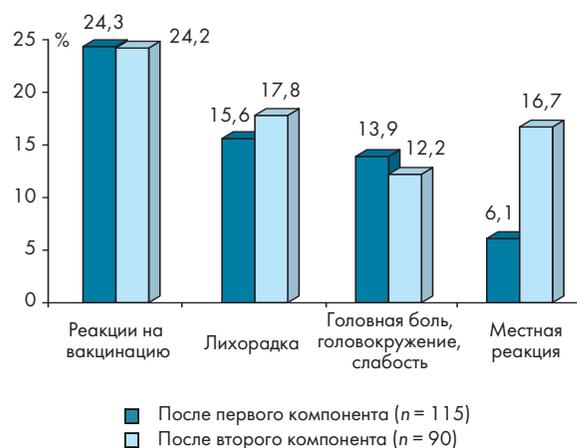


Рисунок 4. Частота системных и местных реакций у детей на первый и второй компонент вакцины Гам-КОВИД-Вак-М
Figure 4. Frequency of systemic and local reactions in children to the first and second components of the Gam-COVID-Vac-M vaccine

Литература/References:

1. Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Ермакова Е.О., Ускова С.Ю. 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. [Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Ermakova E.O., Uskova S.Yu. 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). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3]
2. Brewster RC, Parsons C, Laird-Gion J, Hilker S, Irwin M, Sommerschild A, et al. COVID-19-associated croup in children. *Pediatrics*. 2022. 149:e2022056492. DOI: 10.1542/peds.2022-056492
3. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, Shahar-Nissan K, Cohen NK, et al. Severity and incidence of multisystem inflammatory syndrome in children during 3 SARS-CoV-2 pandemic waves in Israel. *JAMA*. 2022. 327:2452—4. DOI: 10.1001/jama.2022.8025
4. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. *J Pediatr*.

- 2021; 230: e10:23–31.
DOI:10.1016/j.jpeds.2020.11.016
5. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Жеребцова А.А., Гусарова Н.С. и др. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения. Журнал инфектологии. 2022; 14(2): 96–106.
[Chernova T.M., Timchenko V.N., Barakina E.V., Zherebtsova A.A., Gusarova N.S. et al. Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up. *Journal Infectology*. 2022; 14(2): 96–106. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106>]
 6. Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P., et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the 2 ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022; 59(2): ID 2101341
DOI: 10.1183/13993003.01341-2021
 7. Torjesen I. COVID-19: omicron variant is linked to steep rise in hospital admissions of very young children. *BMJ*. 2022; 376: o1110.
DOI: 10.1136/bmj.o1110
 8. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence rates and clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection with the omicron and Delta variants in children younger than 5 years in the US. *JAMA Pediatr*. 2022. 176:811–3.
DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.0945
 9. CDC. COVID-19 Vaccination. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/index.html>
 10. SINOVAC COVID-19 Vaccine Approved for Use in Children Above 6 months of Age in Hong Kong. <http://www.sinovac.com/news/shownews.php?id=1501&lang=en>
 11. Гам-КОВИД-Вак-М Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Инструкция по применению. [Gam-KOVID-Vak-M Kombinirovannaya vektornaya vakcina dlya profilaktiki koronavirusnoj infekcii, vyzyvajemoj SARS-CoV-2. Instrukcija po primeneniju. (In Russ.)]
 12. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. Interim guidance. 18 August 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-mRNA-1273-2021.3>
 13. Interim recommendations for use of the Pfizer—BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. 18 August 2022. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1
 14. Choi UI, Pang Yi, Zheng Yu, Tang PK, Hu Hao, Ung COL. Parents' intention for their children to receive COVID-19 vaccine: Implications for vaccination program in Macao. *Front Pediatr*. 2022; 10:978661. DOI: 10.3389/fped.2022.978661
 15. Galanis P, Vraika I, Siskou O, Konstantakopoulou O, Katsiroumpa A, Kaitelidou D. Willingness, refusal and influential factors of parents to vaccinate their children against the COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2022. 157:106994.
DOI: 10.1016/j.jpmed.2022.106994
 16. Харит С.М., Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Булина О.В. Вакцинация детей против коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Педиатр. 2023; 14(1):5–14.
[Kharit SM, Timchenko VN, Chernova TM, Bulina OV. Vaccination of children against coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *Pediatr*. 2023; 14(1):5–14. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1415-14>]
 17. Моисеева К.Е., Алексеева А.В. Основные причины отказов от вакцинации. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2019; 65(5): 9.
[Moiseeva K.E., Alekseeva A.V. Osnovnye prichiny otkazov ot vakcinacii. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [setevoe izdanie]. 2019; 65(5): 9. (In Russ.).
DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-9]
 18. Facciola A, Visalli G, Orlando A, Bertuccio MP, Spataro P, Squeri R, Picerno I, Di Pietro A. Vaccine hesitancy: An overview on parents' opinions about vaccination and possible reasons of vaccine refusal. *J. Public Health Res*. 2019; 8(1):1436.
DOI: 10.4081/jphr.2019.1436.
 19. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions & Adverse Events. CDC, COVID-19. *Vaccination*.
<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>
 20. The Moderna COVID-19 Vaccine's Local Reactions, Systemic Reactions, Adverse Events, and Serious Adverse Events. CDC, COVID-19. *Vaccination*. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/reactogenicity.html>
 21. Харит С.М., Фридман И.В. Вакцины на основе мРНК для профилактики коронавирусной инфекции. Журнал инфектологии. 2022; 14(1): 5–19.
[Kharit S.M., Fridman I.V. mRNA-based vaccines for the prevention of coronavirus infection. *Journal Infectology*. 2022; 14(1):5–19. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-1-5-19>]
 22. Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, Pollard AJ, Curtis N. Should children be vaccinated against COVID-19? *Arch Dis Child*. 2022; 107:e1.
DOI: 10.1136/archdischild-2021-323040
 23. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Suet JR et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(27):977–982.
DOI: 10.15585/mmwr.mm7027e2
 24. Gill, JR., Tashjian, R., Duncanson, E. Autopsy histopathologic cardiac findings in two adolescents following the second COVID-19 vaccine dose. *Arch Pathol Lab Med*. 2022; 146(8):925–929.
DOI: 10.5858/arpa.2021-0435-SA
 25. Kraaijeveld, SR, Gur-Arie R, Jamrozik, E. Against COVID-19 vaccination of healthy children. *Bioethics*. 36(6):687–698.
<https://doi.org/10.1111/bioe.13015>
 26. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon Ju. et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021; 385(3):239–250.
DOI: 10.1056/NEJMoa2107456]
 27. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021; 385(24):2241–2251.
DOI: 10.1056/NEJMoa2109522
 28. Sadeghi S, Kalantari Ya, Shokri S, Fallahpour M, Nafissi N, Goodarzi A, Valizadeh R. Immunologic response, Efficacy, and Safety of Vaccines against COVID-19 Infection in Healthy and immunosuppressed Children and Adolescents Aged 2–21 years old: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Virol*. 2022; 153:105196.
DOI: 10.1016/j.jcv.2022.105196.
 29. Choi UI, Pang Yi, Zheng Yu, Tang PK, Hu Hao, Ung COL. Parents' intention for their children to receive COVID-19 vaccine: Implications for vaccination program in Macao. *Front Pediatr*. 2022; 10:978661.
DOI: 10.3389/fped.2022.978661
 30. Ермоленко К. Д., Харит С. М., Рулева А. А. и др. Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20(1):114–124.
[Ermolenko KD, Kharit SM, Ruleva AA, et al. Establishing a Dialogue with a Patient on Vaccination (Scientific Review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021; 20(1):114–124. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124>]

Статья поступила 14.05.2023

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

Влияние медико-социальных факторов на отношение родителей к специфической профилактике инфекционных заболеваний у детей Саратовской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Е. В. Михайлова¹, Т. Н. Малюгина¹, Д. Ю. Левин¹, А. Н. Полякова², А. Ю. Сердюков¹

¹Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

²Саратовская центральная городская детская поликлиника, Саратов, Россия

Цель: анализ влияния медико-социальных факторов на отношение родителей к специфической профилактике инфекционных заболеваний у детей в период пандемии новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** Проводилось анонимное анкетирование родителей по вопросам отношения к вакцинопрофилактике. Специально разработанная анкета включала в себя вопросы: об отношении к вакцинам, входящим в Национальный календарь профилактических прививок, а также не входящим в него, в частности, оценивалось желание родителей вакцинировать своих детей против COVID-19. Всего в анкетировании приняли участие 153 человека в возрасте от 17 до 42 лет — родители детей в возрасте от 1 года до 14 лет. **Результаты.** Поддерживают вакцинацию в соответствии с Национальным календарём прививок все родители младше 18 лет; 52,1% родителей в возрасте 18–25 лет ($p < 0,001$ по сравнению с родителями младше 18 лет), 55,6% родителей в возрасте 26–35 лет ($p < 0,001$ по сравнению с родителями младше 18 лет), и 66,7% родителей старше 35 лет ($p < 0,001$ по сравнению с родителями младше 18 лет и родителями 18–35 лет). **Заключение.** Основными медико-социальными факторами, ассоциированными с отказом от проведения профилактических прививок своим детям являются: возраст родителей до 35 лет, неоконченное высшее образование и доверие к информации, полученной в сети Интернет. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости определения «группы риска» среди родителей, высказывающих сомнения в пользе вакцинопрофилактики. Для этой группы родителей требуется проведение образовательных программ с целью формирования позитивного отношения к специфической профилактике инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, вакцинация, вакцинопрофилактика, дети

Influence of medical and social factors on parents' attitude to specific prevention of infectious diseases in children of the Saratov region during the new coronavirus infection pandemic

E. V. Mikhailova¹, T. N. Malugina¹, D. Yu. Levin¹, A. N. Polyakova², A. Yu. Serdyukov¹

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky

²Public Health Institution Saratov Central City Children's Polyclinic

Objective: to analyze the influence of medical and social factors on the attitude of parents to the specific prevention of infectious diseases in children during the pandemic of a new coronavirus infection. **Material and methods.** Anonymous questioning of parents on the attitude to vaccination was conducted. A specially designed questionnaire included questions about attitudes towards vaccines included in the National Immunization Schedule, as well as those not included in it, in particular, the desire of parents to vaccinate their children against COVID-19 was assessed. In total, 153 people aged 17 to 42 took part in the survey — parents of children aged 1 to 14 years. **Results.** All parents under 18 years of age support vaccination in accordance with the National Vaccination Calendar; 52.1% of parents aged 18–25 years ($p < 0.001$), 55.6% of parents aged 26–35 years ($p < 0.001$ compared to parents under 18 years old), and 66.7% of parents over 35 years old ($p < 0.001$ compared to parents under 18 years old and parents 18–35 years old). **Conclusion.** The main medical and social factors associated with the refusal to carry out preventive vaccinations for their children are: the age of parents under 35, incomplete higher education and trust in information received on the Internet. The results obtained indicate the need to determine the «risk group» among parents who express doubts about the need for vaccination. It is necessary to conduct educational programs for them in order to form a positive attitude towards the specific prevention of infectious diseases.

Keywords: coronavirus infection, vaccination, vaccine prevention, children

Для цитирования: Михайлова Е.В., Малюгина Т.Н., Левин Д.Ю., Полякова А.Н., Сердюков А.Ю. Влияние медико-социальных факторов на отношение родителей к специфической профилактике инфекционных заболеваний у детей Саратовской области в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Детские инфекции. 2023; 22(3):39-44. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-39-44

For citation: Mikhailova E.V., Malugina T.N., Levin D.Yu., Polyakova A.N., Serdyukov A.Yu. Influence of medical and social factors on parents' attitude to specific prevention of infectious diseases in children of the Saratov region during the new coronavirus infection pandemic. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2023; 22(3):39-44. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-39-44

Информация об авторах:

Михайлова Елена Владимировна (E. Mikhailova), заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова, профессор, д.м.н.; <https://orcid.org/0000-0002-3159-7351>

Малюгина Татьяна Николаевна (T. Malugina), профессор кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова, доцент, д.м.н.; <https://orcid.org/0000-0003-3162-0870>

Левин Дмитрий Юрьевич (D. Levin), доцент кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова, к.м.н.; <https://orcid.org/0000-0002-9402-2344>

Полякова Анна Николаевна (A. Polyakova), главный врач ГУЗ Саратовская центральная городская детская поликлиника

Сердюков Алексей Юрьевич (A. Serdyukov A.), доцент Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, к.м.н.; serdyukovayu@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4470-9057>

Специфическая профилактика инфекционных заболеваний — актуальная проблема медицины. Современная вакцинопрофилактика сохраняет жизнь, улучшает здоровье и качество жизни, предотвращая развитие ряда соматических неинфекционных болезней (подострый склерозирующий панэнцефалит, эндокардит, миокардит, пороки сердца и др.) и некоторых распространенных форм злокачественных новообразований органов аногенитальной и орофарингеальной области, карциномы печени [1]. Вакцинопрофилактика является также инструментом реализации «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. [2]. В нашей стране начиная с 1958 г. проводится плановая вакцинация детей. В 2021 г. был введен в действие новый Национальный календарь профилактических прививок, в соответствии с которым в настоящее время у детей проводится специфическая профилактика 12 инфекций: туберкулёз, гепатит В, пневмококковая инфекция, гемофильная инфекция, дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит, корь, краснуха, эпидемический паротит, грипп. Кроме того, в календарь прививок по эпидемическим показаниям в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 1122н включена вакцинация подростков в возрасте от 12 до 17 лет (включительно) против новой коронавирусной инфекции, которая проводится по письменному заявлению родителей [3]. Однако возможности современной вакцинопрофилактики не ограничиваются вакцинами, входящими в Национальный календарь прививок. Во многих субъектах Российской Федерации действуют региональные календари профилактических прививок. Так, например в Москве в 2022 году предлагается возможность специфической профилактики следующих инфекционных заболеваний: ротавирусная инфекция, гепатит А, менингококковая инфекция, инфекция, вызванная ВПЧ, ветряная оспа [4].

При этом ни одна из проблем здравоохранения не вызывает таких дискуссий в обществе, как вакцинопрофилактика. Особенно это проявилось при начале массовой вакцинации взрослого населения против новой коронавирусной инфекции (в РФ такая вакцинация стартовала в конце 2020 г.). В СМИ, Интернете, социальных сетях можно услышать/прочитать совершенно ничем с научной точки зрения не подтвержденные комментарии противников вакцинации, включая вакцинопрофилактику COVID-19, что подрывает доверие населения к вакцинам в целом. Решение о необходимости вакцинопрофилактики должны принимать родители ребенка [5]. Известно, что многим родителям сложно самостоятельно найти источник достоверной информации о вакцинопрофилактике [6].

Между тем в профессиональном медицинском сообществе хорошо известно, что уменьшение количества вакцинированных приводит к снижению иммунной прослойки населения и в конечном итоге неизбежно ведёт к вспышкам различных инфекционных заболеваний. Так, например, заболеваемость корью в мире к 2018 г. выросла на 30%, что связано с отказом вакцинироваться [7]. Данная ситуация не является проблемой только отечественной медицины и характерна для всех стран мира без исключения. Проблема является настолько серьёзной, что ВОЗ в 2019 г. внесла сознательный отказ от прививок в перечень важнейших угроз здоровью человечества [8]. В нашей стране специфическая профилактика инфекционных заболеваний у детей не прекращалась даже в разгар пандемии, вызванной COVID-19. Профилактические прививки в это время проводились с учётом дополнительных мер, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции в медицинских организациях (в частности помимо обязательного масочного режима, дезинфекции проводилось также разобщение потоков здоровых и больных детей в детских поликлиниках). Тем не менее, вопрос о приверженности к вакцинации подростков и родителей остается открытым.

Цель — анализ влияния медико-социальных факторов на отношение родителей к специфической профилактике инфекционных заболеваний у детей в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Проводилось анонимное анкетирование родителей по вопросам отношения к вакцинопрофилактике. Специально разработанная анкета включала в себя следующие вопросы: об отношении к вакцинам, входящим в Национальный календарь профилактических прививок, а также не входящим в него, в частности, оценивалось желание родителей вакцинировать своих детей против COVID-19. С учетом эпидемической ситуации по COVID-19 анкетирование проводилось в смешанном формате (онлайн и во время осмотра детей участковыми педиатрами в дни здорового ребенка). Всего в анкетировании приняли участие 153 человека в возрасте от 17 до 42 лет — родители детей в возрасте от 1 года до 14 лет. Родителей в возрасте от 26 до 35 лет было 72 (47,1%), в возрасте от 18 до 25 лет — 48 (31,4%), старше 35 лет — 27 (17,6%). Среди опрошенных были также 6 несовершеннолетних родителей в возрасте до 18 лет.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной системе Windows 10 с помощью статистической программы SPSS Statistics version 22.0. Номинальные данные описывались с указанием абсо-

лютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При оценке социального статуса родителей было установлено, что большая часть опрошенных (48,4%) относилась к категории работающих, 28,1% были домохозяйки или безработные, 23,5% на момент опроса находились в отпуске по уходу за ребёнком.

При оценке уровня образования было выяснено, что большая часть родителей 81 (52,9%) имели высшее образование, 24 (15,7%) — неоконченное высшее, 40 (26,1%) — среднее профессиональное; 8 родителей (5,2%) — неоконченное среднее образование.

По отношению к вакцинопрофилактике все родители были разделены на 3 группы. В 1 группу были включены родители, являющиеся убежденными сторонниками специфической профилактики, дети которых были привиты от всех инфекций в соответствии с НКПП — 89 человек (58,2%). Ко второй группе были отнесены родители, дети которых были привиты от большей части инфекций, входящих в НКПП — 52 человека (34%). Последние отмечали, что не видят необходимости в проведении всех прививок, а лишь некоторых. Убежденные противники вакцинации составили третью, самую малочисленную группу — 12 человек (7,8%).

В первой группе большинство родителей находились в возрасте 26–35 лет — 40 человек (44,9%); 18–25 лет — 25 (28,1%), старше 35 лет — 18 (20,2%), младше 18 лет — 6 (6,7%). Во второй группе опрошенных распределение по возрасту оказалось следующим: 16 человек (30,8%) — родители в возрасте 18–25 лет, 27 человек (51,9%) — 26–35 лет и 9 человек (17,3%) — старше 35 лет. В третьей группе 7 родителей имели возраст 18–25 лет (58,3%) и 5 — 26–35 лет (41,7%).

Большинство родителей 1 и 2 групп относились к работающим (44,3% и 63,5% соответственно), в то время как в третьей группе родители в основном относились к домохозяйкам или безработным (50%). В первой и второй группе таких соответственно было 31,5 ($p < 0,001$) и 17,3% ($p < 0,001$). В отпуске по уходу за ребёнком находились 24,7% родителей первой группы, 27,8% — второй группы, 33,3% третьей группы.

Нами был проведён анализ приверженности родителей к вакцинопрофилактике в зависимости от возраста, уровня образования и занятости.

Все родители младше 18 лет были убежденными сторонниками вакцинопрофилактики.

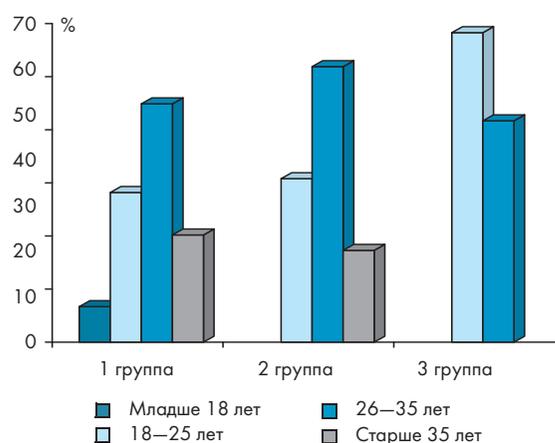


Рисунок 1. Распределение родителей по возрасту
Figure 1. Distribution of parents by age

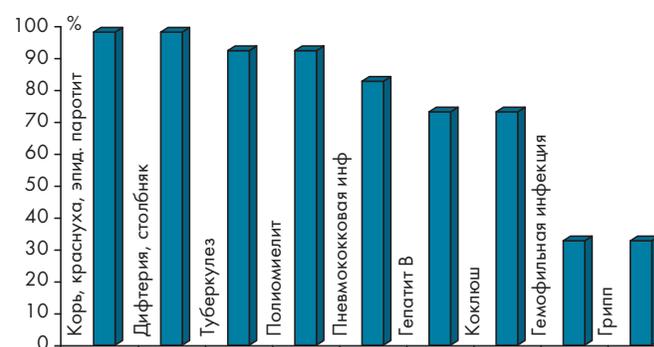


Рисунок 2. Количество вакцинированных детей родителей второй группы
Figure 2. Number of vaccinated children of parents of the second group

Среди родителей в возрасте 18–25 лет половина (25/52,1%) являлись убежденными сторонниками вакцинации ($p < 0,001$, по сравнению с родителями младше 18 лет), 16 человек (30,8%) придерживались стратегии «избирательной вакцинации», 7 человек (14,6%) были противниками вакцинопрофилактики.

В более старшей возрастной группе (26–35 лет) также половина (40/55,6%) являлись сторонниками вакцинации ($p < 0,001$, по сравнению с родителями младше 18 лет; $p > 0,05$ по сравнению с родителями в возрасте 18–25 лет), 27 человек (37,5%) придерживались стратегии «избирательной вакцинации», 5 человек (6,9%) являлись противниками вакцинопрофилактики.

В старшей возрастной группе (> 35 лет) число сторонников вакцинации возрастало (18/66,7%) ($p < 0,001$, по сравнению с родителями младше 18 лет; $p < 0,001$, по сравнению с родителями в возрасте 18–25 лет; $p < 0,001$, по сравнению с родителями 26–35 лет), треть (9/33,3%) придерживались стратегии «избирательной вакцинации», противников вакцинации не было.

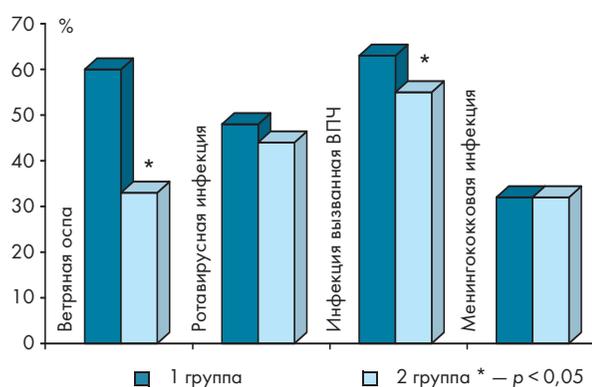


Рисунок 3. Готовность родителей к «дополнительной» вакцинации
Figure 3. Parents' readiness for «additional» vaccination

Подавляющее большинство родителей первой и второй группы имели высшее образование (56,2% и 51,9% соответственно). В третьей группе таких было только 33,3% ($p < 0,001$). Среди «антиваксеров» большинство имели неоконченное высшее образование (50%), в первой группе таких родителей было 12,4%, во второй — 13,5%). Около 1/3 родителей первой и второй группы имели среднее профессиональное образование.

При оценке влияния уровня образования на отношение к вакцинопрофилактике было выявлено, что среди родителей с высшим образованием 50 человек (61,7%) являются сторонниками вакцинации по национальному календарю, 27 человек (33,3%) придерживаются стратегии «избирательной вакцинации», 4 человека (4,9%) являются противниками вакцинации. Среди опрошенных с незавершенным высшим образованием 11 человек (45,8%) являются сторонниками вакцинации по национальному календарю ($p = 0,037$ по сравнению с родителями с высшим образованием), 7 человек (29,2%) придерживаются стратегии «избирательной вакцинации», 6 человек (25%) являются «антиваксерами». Среди родителей со средним образованием 28 человек (70%) являются сторонниками вакцинации ($p = 0,024$ по сравнению с родителями с высшим образованием; $p < 0,001$ по сравнению с родителями незавершенным высшим образованием), 12 человек (30%) придерживаются стратегии «избирательной вакцинации». Среди опрошенных с неоконченным средним образованием 6 человек (75%) придерживаются стратегии «избирательной вакцинации», 2 человека (25%) являются антиваксерами.

Также было оценено отношение родителей к вакцинопрофилактике в зависимости от уровня трудовой занятости в настоящее время. Среди матерей, находящихся в отпуске по уходу за ребёнком 22 человека (61,1%) являются убеждёнными сторонниками вакцинации, 10 человек (27,8%) придерживаются страте-

гии «избирательной вакцинации», 4 человека (11,1%) являются «антиваксерами». Среди работающих 39 человек (52,7%) являются убеждёнными сторонниками вакцинации ($p = 0,043$ по сравнению с родителями, находящимися в отпуске по уходу за ребёнком), 33 человека (44,6%) придерживаются стратегии «избирательной вакцинации», 2 человека (2,7%) являются антиваксерами. Среди домохозяек и безработных 50 опрошенных (65,1%) относились к сторонникам вакцинации ($p > 0,05$ по сравнению с матерями, находящимися в отпуске по уходу за ребёнком; $p < 0,001$ по сравнению с работающими), 9 человек (17,3%) придерживаются стратегии «избирательной вакцинации», 6 человека (14%) являются «антиваксерами».

Во второй группе дополнительно был проведён анализ отказа от вакцинаций в связи с их недостаточной эффективностью (по мнению родителей этой группы). Так 2% родителей этой группы указали, что не считают необходимыми проведение профилактических прививок против кори, краснухи, паротита, дифтерии и столбняка; 7,7% — против полиомиелита. 17,3% родителей не вакцинировали своих детей против пневмококковой инфекции, 26,9% — против вирусного гепатита В и коклюша; 67,3% — против гемофильной инфекции и гриппа.

При анализе основных источников информации по вопросам вакцинопрофилактики было выявлено, что большинство родителей 1 и 2 групп получают информацию по вопросам вакцинопрофилактики в детских поликлиниках (89,9% родителей первой группы, 80,8% — второй группы), в то время как среди родителей третьей группы детскую поликлинику в качестве основного источника информации указала только 25% опрошенных. Для этих родителей согласно результатам анкетирования основными источниками информации были: информация от друзей, знакомых, родственников (в 50% случаев); информация из сети Интернет (в 30% случаев).

Выразили согласие к расширению национального календаря профилактических прививок 46,4% родителей. При этом, 60,7% родителей первой и 32,7% второй группы ($p = 0,017$) хотели бы иметь возможность бесплатно вакцинировать своего ребёнка против ветряной оспы; 43,8% — против ротавирусной инфекции (49,4% и 44,2% соответственно, $p > 0,05$); 56,2% высказались за бесплатную вакцинацию против инфекции, вызванной ВПЧ (64% родителей первой группы, 55,8% второй группы, $p = 0,032$); 30% опрошенных хотели бы включения вакцинации против менингококковой инфекции в НКПП (32,6% в первой группе, 32,7% — во второй, $p > 0,05$).

Также была оценена готовность родителей к собственной вакцинации и вакцинации детей против новой коронавирусной инфекции. В ходе анкетирования бы-

ло выявлено, что среди родителей первой группы 57 человек (64% из числа респондентов этой группы) на момент проведения исследования (декабрь 2021 г.) имели вакцинацию против COVID-19. Среди опрошенных родителей из второй группы были вакцинированы против новой коронавирусной инфекции 23 человека (44,2%) ($p = 0,02$). Несмотря на свое отрицательное отношение к вакцинации в целом, 50% родителей третьей группы были привиты против COVID-19. При этом, несмотря на большое количество вакцинированных против COVID-19 родителей, о желании в будущем провести специфическую профилактику новой коронавирусной инфекции у своих детей заявили только 15,7% опрошенных (16,9% родителей первой группы, 17,3% — второй группы).

Согласно результатам проведённого исследования 58,2% родителей, проживающих в Смоленской области, положительно относятся к вакцинопрофилактике, 34% считают необходимым прививать против некоторых инфекционных заболеваний и лишь 7,8% являются убежденными противниками вакцинации.

Полученные результаты не противоречат данным других научных исследований. Так, Турдыева Л.М. и соавт. в своей работе продемонстрировала, что положительно относятся к вакцинации 54% опрошенных родителей, проживающих в Ижевске, дети которых посещали физиологический детский сад, и 58,8% — детский сад для детей с аллергическими заболеваниями [12]. В то же время, эти данные характерны скорее для регионов, поскольку результаты анкетирования родителей, проживающих в Москве, выявили высокую долю лиц, неоднозначно относящихся к вакцинации в целом: на вопрос, нужна ли вакцинация, 54,3% ответили «скорее да, чем нет» [13].

Нами также определены критерии оценки «повышенного риска» в формировании негативного отношения к вакцинопрофилактике со стороны родителей. Наибольшая приверженность к активной иммунизации была выявлена в группах родителей младше 18 и старше 35 лет, которые не являются самыми многочисленными. В то же время среди опрошенных, находящихся в наиболее благоприятном фертильном возрасте 18—25 лет, отмечается большое количество лиц (33,3%), придерживающихся стратегии избирательной вакцинации и значительное число противников вакцинации (14,6%). Кроме того, «фактором риска» негативного отношения к вакцинопрофилактике является незавершенность образования: 25% родителей, имеющих неоконченное высшее образование, являлись «антиваксерами»; 75% респондентов, имеющих неоконченное среднее образование, были приверженцами стратегии «избирательной вакцинации».

Ещё один фактор, оказывающий влияние на отношение к вакцинопрофилактике, — уровень занятости.

Полученные нами результаты выявили более высокую приверженность вакцинопрофилактике согласно НКПП среди матерей, находящихся в отпуске по уходу за ребёнком (61,1%) и домохозяек и безработных (65,1%), по сравнению с работающими родителями (52,7%). Эта тенденция настороженного отношения к вакцинации среди активно занятых прослеживается и в другом исследовании, проведенном в Москве [13]. Тем не менее, доля лиц, придерживающихся стратегии «избирательной вакцинации», была самой высокой именно среди работающего населения (44,6%) и низкой среди матерей, находящихся в отпуске по уходу за ребёнком (27,8%) и домохозяек и безработных (17,3%). Убежденными противниками вакцинации были 2,7%, 11,1% и 14% соответственно.

Наиболее «востребованными» были прививки против туберкулёза, кори, краснухи, дифтерии, столбняка, гепатита В. При этом отмечается недостаточная приверженность к специфической профилактике против таких инфекционных заболеваний, как грипп, пневмококковая инфекция, гемофильная инфекция, коклюш.

К числу наиболее актуальных, по мнению родителей, дополнительных вакцинаций относятся иммунизации против инфекции, вызванной ВПЧ, ротавирусной инфекции, ветряной оспы и менингококковой инфекции.

Выявлена важная роль детской поликлиники: 89,9% родителей первой группы и 80,8% второй группы указали ее в качестве основного источника информации.

Учитывая вышеизложенное, перспективным направлением является применение в первичном звене здравоохранения образовательных программ для родителей, т.н. «Школы иммунопрофилактики». Такие занятия могут проводиться на базе детских поликлиник в кабинете здорового ребёнка. В ходе исследования А.В. Дмитриева, проведённого на базе «ОДКБ имени Н.В. Дмитриевой» (г. Рязань), было выяснено, что если бы в поликлиниках проводились такие занятия, то их посещали до 90% матерей [14].

Заключение

Основными медико-социальными факторами, ассоциированными с отказом от проведения профилактических прививок своим детям, являются: возраст родителей до 35 лет, неоконченное высшее образование и доверие к информации, полученной в сети Интернет. Для повышения уровня знаний родителей по специфической профилактике инфекционных заболеваний должны быть организованы занятия по вопросам вакцинопрофилактики, которые могут проводиться в детских поликлиниках на базе кабинета здорового ребёнка. Большая часть родителей хотела бы иметь возможность проведения бесплатной вакци-

нации своих детей против некоторых инфекций, прививки против которых не включены в Национальный календарь прививок — инфекции, вызванной ВПЧ, ветряной оспы и ротавирусной инфекции.

Литература/References:

1. Намазова-Баранова Л. С., Федосеев М. В., Баранов А. А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18(1):13–30. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Baranov AA. New Horizons of National Immunization Calendar. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2019; 18(1):13–30. (In Russ.)]
2. Жолондзь Н. Н., Воронина Н. В., Макаревич Е. М., и др. Вакцинопрофилактика детей раннего возраста с позиции современных клинических рекомендаций и собственного опыта. Дальневосточный медицинский журнал. 2021; (2): 7–21. [Zholondz NN, Voronina NV, Makarevich EM, et al. Vaccine prevention in children of young age based on current clinical recommendations and personal experience. *Far Eastern Medical Journal*. 2021; (2):17–21. (In Russ.)]
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 6, 2021 No. 1122n "On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for carrying out preventive vaccinations" (In Russ.)]
4. Региональный календарь профилактических прививок г. Москва. <https://cmrmos.ru/wp-content/uploads/2022/04/Региональный-календарь-№-207.pdf> [Regional calendar of preventive vaccinations in Moscow. (In Russ.)]
5. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., и др. Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода. Педиатрическая фармакология. 2016; 13(2):116–130. [Baranov AA, Briko NI, Namazova-Baranova LS, et al. Legal and ethical principles of informed consent to vaccination in Russia: the need to change approach. *Pediatric Pharmacology*. 2016; 13(2): 116–130. (In Russ.)]
6. Ames HM, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2:CD 011787.
7. Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Баянова Т.А., и др. Вакцинопрофилактика у детей: знания родителей или компетенция врача. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 4 (78):23–28. [Vanyarkina AS, Petrova AG, Bayanova TA, et al. Preventive vaccination in children: Parents' knowledge or physician's competence. *Pacific Medical Journal*. 2019. 4(78):23–28. (In Russ.)]
8. World Health Organization. Statement. Ten threats to global health in 2019. URL: <https://www.who.int/emergencies/tenthreats-to-global-health-in-2019> (Accessed March 16, 2019).
9. Михайлова Е.В., Яшина А.Е., Романовская А.В., и др. Клиническая эффективность, безопасность, иммуногенность отечественной противогриппозной вакцины нового поколения. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016; 3(59):100–103. [Mikhailova EV, Yashina AE, Romanovskaya AV, et al. Clinical effectiveness, safety and immunogenicity of the Russian next generation seasonal influenza vaccine. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016; 3(59):100–103. (In Russ.)]
10. Михайлова Е.В., Малюгина Т.Н., Лёвин Д.Ю., и др. Социально значимые аспекты профилактики гриппа глазами студентов медицинского вуза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; 14(4):680–682. [Mikhailova EV, Malugina TN, Levin DYU, et al. Medical students representations on socially significant aspects of influenza prevention. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018; 14(4): 680–682. (In Russ.)]
11. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Алешкин В.А. и др. Изучение иммуногенности, эффективности и переносимости отечественной вакцины «Ультрикс®» среди лиц повышенного риска инфицирования и заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями. Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы. 2016; (1):59–66. [Selkova EP, Grenkova TA, Aleshkin VA, et al. Investigation of the immunogenicity, efficacy, and tolerability of the Russian vaccine Ultrix® among people at high risk for the infection and morbidity of influenza and acute respiratory viral infections. *Epidemiology and Infection Diseases: Current Items*. 2016; (1):59–66. (In Russ.)]
12. Турдыева Л.М., Юсупова И.С., Попова Н.М. Отношение родителей к вакцинации детей, обучающихся в дошкольных учреждениях. *Modern Science*. 2020; 10(1): 237–240. [Turdyeva LM, Yusupova IS, Popova NM. Parents' attitude to vaccination of children studying in preschool institutions. *Modern Science*. 2020; 10(1):237–240. (In Russ.)]
13. Костинов М.П., Машиллов К.В. Медико-социальные аспекты отношения родителей к плановой вакцинопрофилактике. Педиатрия. 2019; 98(1):129–135. [Kostinov MP, Mashilov KV. Medico-social aspects of parent's relationship to routine vaccine prophylaxis. *Pediatrics*. 2019; 98(1): 129–135. (In Russ.)]
14. Дмитриев А.В., Фебина Н.В., Ткаченко Т.Г., и др. Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования. *Детские инфекции*. 2019; 18(4):32–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37> [Dmitriev AV, Fedina NV, Tkachenko TG, et al. Adherence to vaccination for various populations: survey results. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):32–37.]

Статья поступила 27.03.2023

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



Поражения сердца у детей на фоне течения COVID-19

Ю. Б. БЕЛАН, Е. А. ГАШИНА, Е. Ф. ЛОБОВА, Т. Е. ШВЕЦ

ФГОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России

Продолжающиеся исследования в отношении SARS-CoV-2 показали возможность возбудителя поражать сердечно-сосудистую систему в виде миокардитов, нарушений ритма, сердечной недостаточности и др. По данным инфекционного стационара г. Омска, изменения со стороны сердца регистрировались у 3,3% госпитализированных детей с COVID-19. Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование историй болезни 24 детей в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев с новой коронавирусной инфекцией, находившихся на лечении в инфекционном стационаре БУЗОО ГДКБ №3 г. Омска в период с октября 2020 года по декабрь 2021 г. Результаты. Было выявлено, что поражения сердца чаще регистрируются в группе детей старше 10 лет, мужского пола. У большинства пациентов поражения сердца развивались на фоне сопутствующей патологии и сочетались с поражением легких. Клинические проявления, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, появлялись на фоне респираторной инфекции, были слабо выражены и неспецифичны.

Ключевые слова: поражения сердечно-сосудистой системы, дети, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, миокардит, перикардит

Heart lesions in children affected by COVID-19

Yu. B. Belan, E. A. Gashina, E. F. Lobova, T. E. Shvets

Federal State budgetary institution of higher education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Ongoing research on SARS-CoV-2 showed the ability of a pathogen to affect cardio-vascular system in the form of myocarditis, dysrhythmia, cardiac failure, etc. According to an infectious diseases hospital in Omsk, changes in the heart were recorded in 3.3% of children hospitalized with COVID-19. Authors conducted a retrospective study of 24 children aged 1–17 years 11 months with a new coronavirus infection who received treatment in an infectious diseases hospital at the Budgetary Healthcare Institution of Omsk Oblast City Children's Clinical Hospital №3 in Omsk from October 2020 to December 2021. It was found that heart lesions were more often recorded in children over 10 years old, all males. In most patients, cardiac lesions developed in presence of concomitant pathology and were combined with lung damage. Clinical manifestations indicating involvement in the pathological process of the cardiovascular system appeared in addition to respiratory infection. They were mild and nonspecific.

Keywords: lesions of the cardiovascular system, children, COVID-19, new coronavirus infection, myocarditis, pericarditis

Для цитирования: Ю.Б. Белан, Е.А. Гашина, Е.Ф. Лобова, Т.Е. Шве́ц. Поражения сердца у детей на фоне течения COVID-19. Детские инфекции. 2023; 22(3):45-49. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-45-49

For citation: Yu.B. Belan, E.A. Gashina, E.F. Lobova, T.E. Shvets. Heart lesions in children affected by COVID-19. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):45-49. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-45-49

Информация об авторах:

Белан Юрий Борисович (Belan Yu.B., MD), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет Минздрава России; byb0407@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7749-4710>

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

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

Швец Татьяна Евгеньевна (Shvets T.E., PhD), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет Минздрава России; tshvec@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7748-9007>

Пандемия новой коронавирусной инфекции началась в Китае 1 декабря 2019 года, в России первые случаи заболевания появились несколько позже. К концу 2021 года количество зарегистрированных случаев заболевания в России, по данным Росстата, было 10,5 миллионов человек, из них дети составили 9,5% (570 тысяч). Продолжительный период пандемии позволил ученым накопить достаточно клинического материала по особенностям течения COVID-19. Если в ранних публикациях высказывалось мнение, что этот возбудитель преимущественно поражает легочную систему, то к настоящему моменту имеются данные о вовлечении в инфекционный процесс различных органов и разработаны критерии диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19. Открытие механизма проникновения вируса SARS-CoV-2 через ACE2-рецептор, позволило объяснить наличие полиорганных изменений, так как этот рецептор представлен в

дыхательных путях, сердце и эндотелии сосудов, кишечном эпителии и почках [1]. По данным Е.А. Коган и соав., доказано существование вирусного миокардита при COVID-19 на основании детекции белка нуклеокапсида и spike белка SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах, клетках воспалительного инфильтрата и эндотелии сосудов [2].

Установлены и другие патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции, такие как гипоксическое повреждение, опосредованное дыхательной недостаточностью, ишемия и повреждение в результате «цитокинового шторма» [3]. Также на сердечно-сосудистую систему могут влиять электролитные нарушения при тяжелом системном заболевании. Так, гипокалиемия при COVID-19, обусловленная взаимодействием SARSCoV-2 с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, может приводить к различным тахикардиям. Кроме того, пре-

параты, используемые в терапии, такие как кортикостероиды и противовирусные средства, могут оказывать токсическое воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Уже в начале пандемии исследования, проведенные Long B. et al., отмечали, что развитие миокардита при новой коронавирусной инфекции у госпитализируемых больных встречалось от 7 до 17%, сердечной недостаточности в 24%, нарушений ритма в 17% и тромботических осложнений в 31% случаев [4]. Анализ данных S. Shi et al. показал изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 19,7% взрослых с новой коронавирусной инфекцией [5]. Чаще эти нарушения выявлялись у пациентов с сопутствующими заболеваниями и коррелировали с возрастом и тяжестью течения.

В настоящий момент имеются только единичные публикации, посвященные кардиологической патологии у детей при коронавирусной инфекции, как правило,

представленные отдельными клиническими случаями или небольшими сериями [6, 7].

Цель: изучить течение новой коронавирусной инфекции с поражением сердца у детей различного возраста, проживающих в г. Омске и Омской области.

Материалы и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей, госпитализированных с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция» в период с октября 2020 года по декабрь 2021 г. Работа проводилась на базе инфекционного стационара БУЗОО ДГБ №3 г. Омска, куда госпитализировались все дети с подтвержденной коронавирусной инфекцией, проживающие в г. Омске и Омской области. Публикация материала была одобрена этическим комитетом Омского государственного медицинского университета Минздрава РФ (протокол от 08 февраля 2019 г. №110).

Таблица 1. Жалобы пациентов при поступлении
Table 1. Patients' complaints upon admission

Показатели/ Indicators	Всего (с поражением сердца) total (including heart lesion) (n = 24)		Всего (без поражения сердца) total (excluding heart lesion) (n = 68)		p
	абс abs.	%	абс abs.	%	
Лихорадка/ fever	23	95,8	46	67,6	f = 3,361, p ≤ 0,01
Недомогание, вялость/ queasiness, fatigue	22	91,7	19	27,9	f = 6,082, p ≤ 0,01
Гиперемия зева/ pharynx hyperemic	19	79,2	49	72,1	f = 0,695, p ≥ 0,05
Кашель /cough	18	75	28	41,2	f = 2,949, p ≤ 0,01
Боль в горле / sore throat	10	41,7	12	17,6	f = 2,266, p ≤ 0,05
Головная боль / headache	9	37,5	3	4,4	f = 3,77, p ≤ 0,01
Диарея / diarrhea	8	36,4	4	5,9	f = 3,278, p ≤ 0,01
Ринорея / rhinorrhea	8	36,4	11	16,2	f = 1,904, p ≤ 0,05
Заложенность носа/ nasal stuffiness	7	33,3	14	20,6	f = 1,154, p ≥ 0,05
Тошнота, рвота / nausea, vomiting	7	33,3	4	5,9	f = 2,96, p ≤ 0,01
Снижение аппетита/ decreased appetite	7	33,3	28	41,2	f = 1,061, p ≥ 0,05
Сыпь / rash	6	25	—	—	—
Боли в животе / abdominal pain	6	25	5	7,8	f = 2,01, p ≤ 0,05
Чувство нехватки воздуха/ feeling of air shortage	5	20,8	—	—	—
Аносмия/гипосмия anosmia/hyposmia	5	20,8	12	17,6	f = 0,341, p ≥ 0,05
боль в груди / chest pain	3	12	—	—	—
склерит / sclerite	3	12	—	—	—
нарушение вкуса taste perversion	2	8,3	9	13,2	f = 0,674, p ≥ 0,05

Проведен анализ данных анамнеза, клинической картины заболевания, лабораторных исследований. Всем детям при поступлении были сделаны общеклинические анализы крови и мочи; биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, ЛДГ, КФК, СРБ), коагулограмма, ЭКГ, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, по показаниям МСКТ легких. Эхокардиография проводилась на кардиоваскулярном сканере экспертного класса Vivid S5. Лабораторное обследование мазков из носоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 проводилось методом ПЦР с использованием наборов реагентов «Риал-Бест РНК SARS-CoV-2» (ФБУН «НИИ природно-очаговых инфекций»). Исследование крови на наличие специфических антител (Ig M, Ig G) к SARS-CoV-2 методом ИФА (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области»).

В исследовании участвовали 24 ребенка с коронавирусной инфекцией. Критерии включения были следующие: возраст от 1 года до 17 лет 11 месяцев; госпитализация в инфекционный стационар с COVID-19; положительный результат лабораторного исследования на COVID-19; изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

В качестве группы сравнения были использованы данные 68 детей с коронавирусной инфекцией без поражения сердца, описанные нами ранее [8]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных Statistika 6.0.

Результаты и их обсуждение

За период с марта по декабрь 2021 года в инфекционном стационаре БУЗОО ДГБ №3 г. Омска было пролечено 717 детей в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U 07.1)». Из них у 24 пациентов (3,3%) регистрировались изменения со

стороны сердца. Дети, в зависимости от возраста, распределились следующим образом: до 3 лет — 1 ребенок, от 3 до 6 лет — 2 ребенка, от 7 до 10 лет — 2 ребенка и старше 10 лет — 19 детей. У детей раннего возраста изменения со стороны сердца были выявлены в одном случае, в возрасте 1 года 10 мес. Среди анализируемых пациентов преобладали дети старше 10 лет. В группе наблюдаемых детей с поражением сердца преобладали мальчики (19 и 5 соответственно), что достоверно чаще, чем в группе сравнения ($f = 2,253; p \leq 0,05$).

Из эпидемиологического анамнеза выявлены контакты с инфекционными больными у 17 человек (контакт с COVID-19 — 8, с ОРВИ — 7, с пневмонией — 2). В профильный по COVID-19 стационар дети поступали не в первый день болезни, большинство пациентов (12 детей) были переведены из других лечебных учреждений, что было связано с неспецифичностью клинической картины и отсутствием лабораторного подтверждения коронавирусной инфекции. За медицинской помощью обращались с 1 по 7 день болезни (в среднем на 2,7 день). Основными жалобами при поступлении были: повышение температуры, недомогание, вялость, гиперемия зева, кашель, боль в горле, головная боль, диарея, ринорея и другие. При анализе полученных данных было выявлено, что достоверно чаще у детей с поражением сердца преобладали жалобы на недомогание, вялость, кашель, головную боль, диарею, тошноту и рвоту (табл. 1).

У большинства детей всех возрастных групп заболевание начиналось с поражения верхних дыхательных путей, а именно, в виде ринофарингита у 10 и фарингита — у 3 детей. Только у детей старше 10 лет в инфекционный процесс вовлекались нижние дыхательные пути (бронхит — 1, пневмония — 13) (рис. 1). В группе детей с поражением сердца достоверно чаще выявлялись пневмонии (13 (54,2%) и 11 (16,2%) соответственно; $f = 3,483, p \leq 0,01$).

Таблица 2. Изменения на ЭКГ
Table 2. ECG change

Показатели/Возраст Indicators	1—3 лет 1—3 years old (n = 1) абс. abs.	3—6 лет 3—6 years old (n = 2) абс. abs.	7—10 лет 7—10 years old (n = 2) абс. abs.	Старше 10 лет over 10 years old (n = 19) абс. abs.	Всего total (n = 24) абс. abs.
Тахикардия / tachycardia	1	2	1	9	13
Нагрузка на левый желудочек/ stress on left ventricle	1	1	1	5	8
Брадикардия / bradycardia	—	—	1	5	6
Миграция ритма/ wandering pacemaker	—	—	—	3	3
Нарушение реполяризации/ repolarisation abnormality	—	—	—	3	3
Увеличение длины электрической систолы желудочков/ elongation of electric systole in ventricles	—	—	—	2	2
АВ блокада / AV blockade	—	1	—	1	2

Таблица 3. Изменения при эходоплерокардиографии
Table 3. Changes recorded with doppler echocardiography

Показатели/Возраст Indicators	1–3 лет 1–3 years old (n = 1) абс. abs.	3–6 лет 3–6 years old (n = 2) абс. abs.	7–10 лет 7–10 years old (n = 2) абс. abs.	Старше 10 лет over 10 years old (n = 19) абс. abs.	Всего (n = 24) total абс. abs.
Признаки экссудативно-фибринозного перикардита/ signs of exudative fibrinous pericarditis	—	1	2	5	8
Снижение функционального выброса/ reduced ejection fraction	1	—	—	15	16
Увеличение отделов сердца/ increase in various parts of the heart	—	1	—	12	13
Снижение сократительной способности миокарда/ decreased contractility of the myocardium	1	—	—	15	16
Митральная регургитация/ mitral regurgitation	1	1	—	5	7
Дискинезия МЖП/ septal dyskinesia	—	—	—	2	2
Легочная регургитация/ pulmonary regurgitation	—	—	1	1	2
Трикуспидальная регургитация/ трикуспидальная регургитация	1	—	—	4	5
Аортальная регургитация/ aortic regurgitation	—	1	—	2	3

При поступлении степень тяжести распределялась следующим образом: легкая степень — 1 ребенок, средней степени тяжести — 8 детей, тяжелая — 15 детей. У всех детей заболевание протекало с повышением температуры. Субфебрильная температура была у 3 детей, фебрильная — у 12, высокая фебрильная — у 9. Длительный субфебрилитет наблюдался у 3 детей. Длительность лихорадочного периода составила от 4 до 29 дней.

Поражения сердца у 11 детей было в виде миокардита, у 8 — перикардита, у 5 сочетанное поражение — миоперикардит. У трех пациентов поражение сердца было одним из проявлений мультисистемного воспалительного синдрома. Поражение сердца при COVID-19 сочеталось с сопутствующей патологией у 23 детей

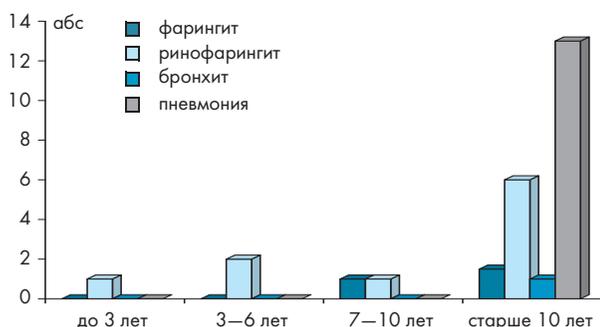


Рисунок 1. Уровень поражения дыхательных путей
Picture 1. Level of respiratory tract damage

(95,8%), в том числе, связанной с сердечно-сосудистой системой у 10 детей (АХЛЖ — 6, симптоматическая артериальная гипертензия — 3, функционирующее ООО — 1), что было достоверно чаще, чем в группе сравнения (23 (95,8%) и 15 (22,1%) соответственно; $f = 7,371$, $p \leq 0,01$). Основные жалобы в большей степени можно было отнести к проявлениям инфекционного токсикоза (лихорадка, снижение аппетита, вялость) (табл. 1). Жалоб, касающихся непосредственно поражения сердечно-сосудистой системы, было мало: утомляемость при нагрузке у 12 детей, бледность кожных покровов — у 8 детей, одышка при нагрузке — у 7 детей, боль в области груди — у 5 детей. При объективном обследовании у большинства пациентов были выявлены нарушения сердечного ритма в виде тахикардии у 12 детей, брадикардии — у 4, в 4 случаях были выявлены оба вида нарушений ритма. У 14 детей выявлялась приглушенность сердечных тонов при аускультации. По стандартам ведения больных с COVID-19, всем детям проводилась ЭКГ. По результатам электрокардиографии выявлены следующие изменения: нарушения ритма, нагрузка на левый желудочек, миграция ритма, увеличение длины электрической систолы желудочков, АВ блокада, нарушение реполяризации, отрицательный зубец Т (табл. 2). Таким образом, изменения носили неспецифический характер в виде нарушения ритма и проводимости.

При проведении эходоплерокардиографии выявлялись следующие изменения: увеличение размеров по-

лостей сердца и толщины стенок, снижение сократимости желудочков, особенно левого с нарушением его диастолической функции, наличие жидкости в полости перикарда (табл. 3).

При исследовании периферической крови изменение уровня лейкоцитов в виде лейкопении наблюдалось у 10 пациентов, лейкоцитоз — у 8, лимфоцитоз — у 12. Лейкоцитоз в группе детей с поражением сердца регистрировался достоверно чаще (12 (50%) и 3 (4,4%) соответственно; $f = 3,399$, $p \leq 0,01$). Биохимический анализ проводился всем детям, повышение уровня АлАТ выявлено у 14 детей, АсАТ — у 9 пациентов. Отмечалось повышение С реактивного белка у 6 детей, КФК — у 10, ЛДГ — у 13. У всех пациентов проводилось исследование материала из ротоглотки на COVID-19 с помощью ПЦР, результат был положительный у 14 детей. У 10 детей результат ПЦР был отрицательным, в связи с чем проводилось исследование крови методом ИФА. У всех обследованных были обнаружены IgM к COVID-19.

Выводы

Достоверно чаще поражения сердца при COVID-19 развивались у детей старше 10 лет, мужского пола на фоне сопутствующей патологии и в сочетании с поражением легких. Клинические проявления, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, появлялись на фоне респираторной инфекции, были слабо выражены и неспецифичны. Выявление поражений сердечно-сосудистой системы у детей на фоне COVID-19 не представлялось возможным без использования дополнительных инструментальных методов исследования. Таким образом, хочется подчеркнуть необходимость комплексного подхода к диагностике патологии сердца при новой коронавирусной инфекции у детей для своевременной ее коррекции, что несомненно повлияет на качество их жизни в дальнейшем.

Литература/References:

1. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angioten-sin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 re-ceptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020 Apr;

- 46(4):586—590.
doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
2. Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С., Благова О.В., Жарков Н.В., Айнетдинова Д.Х., Демьяшкин Г.А. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. *Архив патологии.* 2021; 83(4): 5—13.
<https://doi.org/10.17116/patol2021830415>
[Kogan E.A., Kukleva A.D., Berezovskij Yu.S., Blagova O.V., Zharkov N.V., Ajnetdinova D.H., Demyashkin G.A. Clinical and morphological characteristics SARS-CoV-2-associated myocarditis confirmed by the existence of RNA and viral proteins in myocardial tissue. *Arhiv Patologii.* 2021; 83(4):5—13. (In Russ.)]
3. Nishiga M, Wang D.W, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17:543.
<https://doi.org/1038/s41569-020-0413-9>.
4. Long B, Brady WJ, Koefman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul; 38(7):1504—1507.
DOI:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
5. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020:e200950.
doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
6. Ferrero P, Piazza I, Bonino C, Ciuffreda M. Patterns of myocardial involvement in children during COVID-19 pandemic: Early experience from northern Italy. *Ann Pediatr Card.* 2020; 13(3):230—233.
doi: 10.4103/apc.APC_77_20
7. Fischer Q., Brillat-Savarin N, Ducrocq G, Ou P Case report of an isolated myocarditis due to COVID-19 infection in a paediatric patient. *Eur Heart J Case Rep.* 2020 Jul 3; 4(F11):1—5.
doi: 10.1093/ehjcr/ytaa180.
8. Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф., Безрукова Л.А. Коронавирусная инфекция у детей в Омской области. *Детские инфекции.* 2020; 19(4):30—33.
doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-30-33
[Belan Yu.B., Gashina E.A., LoboVA E.F., Bezrukova L.A. Coronavirus infection in children in Omsk region. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(4): 30—33. (In Russ.)]

Статья поступила 23.06.2023

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

Гипотезы и факты о врожденном туберкулезе

О. К. КИСЕЛЕВИЧ^{1,2}, А. А. ИВАНОВА¹, А. В. АБРАМЧЕНКО¹, А. Н. ЮСУБОВА^{1,2}

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

² ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Врожденный туберкулез — редкое заболевание, возникающее при внутриутробной передаче инфекции ребенку от матери с активным туберкулезным процессом. Симптомы и признаки могут быть минимальными и не обладать специфическим характером. К сожалению, не всегда можно найти доказательства для подтверждения именно врожденного туберкулеза у детей. Ранняя диагностика и адекватная терапия заболевания оказывают значительное положительное влияние на течение и исход болезни. Был произведен анализ 9 статей, опубликованных в отечественной литературе, с описанием клинических случаев 11 пациентов с выставленным диагнозом врожденный туберкулез и рассмотрены критерии и обоснованность такого диагноза.

Ключевые слова: туберкулез, врожденный туберкулез, диагностика врожденного туберкулеза, туберкулез печени

Hypotheses and facts about congenital tuberculosis

O. K. Kiselevich^{1,2}, A. A. Ivanova¹, A. V. Abramchenko¹, A. N. Yusubova^{1,2}

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

² Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Health Department, Russian Federation

Congenital tuberculosis is a rare disease that occurs during intrauterine infection transmission from a mother with an active tuberculosis process to a child. Symptoms and signs may be minimal and non-specific. Unfortunately, it is not always possible to find evidence to confirm congenital children tuberculosis. Early diagnosis and adequate treatment have a significant positive effect on the disease course and outcome. An analysis of 9 articles, published in the domestic literature, describing clinical cases of 11 patients, diagnosed with congenital tuberculosis, the criteria and validity of such a diagnosis were made and considered.

Keywords: tuberculosis, congenital tuberculosis, diagnosis of congenital tuberculosis, liver tuberculosis

Для цитирования: О.К. Киселевич, А.А. Иванова, А.В. Абрамченко, А.Н. Юсубова. Гипотезы и факты о врожденном туберкулезе. *Детские инфекции*. 2023; 22(3):50-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-50-54

For citation: O. K. Kiselevich, A. A. Ivanova, A. V. Abramchenko, A. N. Yusubova. Hypotheses and facts about congenital tuberculosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):50-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-50-54

Информация об авторах:

Киселевич Ольга Константиновна (O. Kiselevich, PhD), к.м.н. доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения, филиал Детское отделение ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»; kiselevich.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4844-0262>

Иванова Ирина Александровна (A. Ivanova), студентка 6 курса педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; arisha.ivanova0002@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-2691-9821>

Абрамченко Анна Валентиновна (A. Abramchenko), ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; av.abramchenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9621-9271>

Юсубова Анна Николаевна (A. Yusubova), к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; врач-фтизиатр детского консультативно-диагностического отделения ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»; yusubova-anna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2713-9734>

Туберкулез — это инфекционное заболевание, которое, несмотря на значительные успехи в работе по снижению заболеваемости и смертности, не утратило своей актуальности до настоящего времени. Динамика заболеваемости детей туберкулезом показывает стойкое снижение показателей (рис. 1).

Интерес к туберкулезу, а именно к туберкулезу у детей, научное сообщество проявило еще в конце позапрошлого столетия. Характерным для этого периода явилось накопление патологоанатомических и, в меньшей степени, клинических данных, по которым пытались судить о частоте данного заболевания у детей. В дальнейшем с развитием диагностических возможностей этот интерес вышел на новый уровень. Несмотря на то, что внутриутробный путь заражения встречается крайне редко и происходит при поражении туберкулезом плаценты, детские врачи различных специальностей уделяют внимание детям, рожденным такими матерями. Развившееся при этом заболевание

у ребенка расценивается как врожденный туберкулез.

Цель — оценить обоснованность постановки диагноза врожденный туберкулез на современном этапе.

Материалами и методами послужила имеющаяся в открытом доступе как зарубежная, так и отечественная литература, описывающая клинические примеры пациентов, которым был выставлен диагноз: врожденного туберкулеза с анализом и обобщением изложенных данных.

Результаты и их обсуждение

Пожалуй, самым неоднозначным в клинике детского туберкулеза был и остается «врожденный туберкулез». По данным зарубежной литературы, в период с 1948 по 1995 г. описано только 358 подтвержденных случаев [1, 2, 3], а с 1996 по 2019 г. еще около 160 случаев. Отмечалось, что смертность

среди младенцев была высока и колебалась от 15 до 53% [2, 4].

Врожденный туберкулез — редкое заболевание, возникающее при внутриутробной передаче инфекции ребенку от матери с активным туберкулезным процессом. Симптомы и признаки могут быть минимальными и не обладать специфическим характером. К сожалению, доказательства того, что у ребенка именно «врожденный туберкулез», мы находим не всегда. Ранняя диагностика и адекватная терапия оказывают значительное положительное влияние на течение и исход болезни. Однако не следует забывать о наличии неонатального туберкулеза и не следует их путать.

Неонатальный туберкулез встречается несколько чаще, чем врожденный туберкулез и развивается при вдыхании или проглатывании дыхательных капель или при попадании инфицированного грудного молока. К сожалению, официальных статистических данных нами не было найдено. Клинические проявления включают ухудшение самочувствия, лихорадку, рвоту, кашель и тахипноэ. Поскольку перинатальное развитие заболевания встречается редко, имеется и мало данных о показателях смертности и исходах. Однако неопровержимым является то, что без своевременного обследования и лечения показатели смертности высокие и оцениваются в 50% случаев.

Еще в начале XX века профессор Иосиф Вениаминович Цимблер указывал, что внутриутробное заражение происходит только после развития плацентарного кровообращения.

Туберкулез плаценты описан многими авторами как часто встречающееся проявление генерализованного туберкулеза у женщин. При этом механизм попадания туберкулезной палочки из пораженной туберкулезом плаценты имеет различные виды. Очаги плаценты прорываются в сосуды ворсинок и гематогенным путем, через пупочные сосуды, заражают плод. Заражение плода возможно также во время родов, при заглатывании или аспирации содержащей туберкулезные палочки околоплодной жидкости. Заражение во время родов возможно также гематогенным путем при нарушении целостности ворсинок. О внутриутробном заражении говорит заболевание туберкулезом ребенка, изолированного от больной матери.

В 80-е годы в зарубежной литературе отмечались следующие критерии врожденного туберкулеза (Ф.Дж.У. Миллер, 1984) [5]:

- туберкулезная природа заболевания должна быть доказана;
- развитие первичного туберкулезного комплекса в печени служит доказательством врожденно-го(внутриутробного) заражения;
- при отсутствии в печени первичного комплекса подтверждением внутриутробного заражения служит

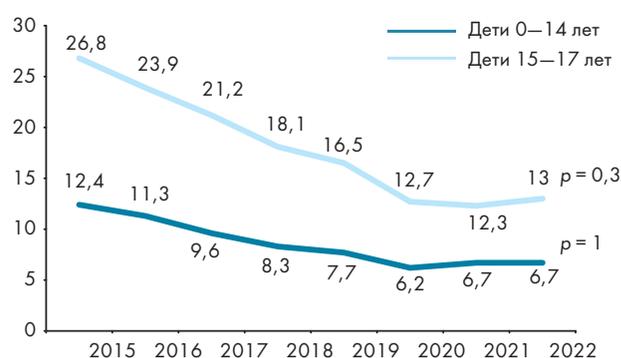


Рисунок 1. Заболеваемость туберкулёзом детей. Ф. № 8
Figure 1. Incidence of tuberculosis in children

обнаружение туберкулеза у плода в матке, выявление его при рождении ребенка или через несколько дней после рождения, либо при достоверном исключении всех внутриутробных источников заражения.

Данные критерии подразумевают заражение плода в полости матки. Инфицирование ребенка может произойти в процессе родов при аспирации околоплодных вод, содержащих МБТ, или непосредственно после родов от больной туберкулезом акушерки или родственников. Клинические проявления в этом случае такие же, как и при врожденном туберкулезе.

Среди детей с истинным врожденным туберкулезом выделяют группы (Ф.Дж.У. Миллер, 1984) [5]:

- Дети с первичным фокусом в печени и массивным поражением регионарных лимфатических узлов у ворот печени. Туберкулезная инфекция в этих случаях проникает из кровотока матери через плаценту в пупочную вену плода и с ней попадает в печень. Возможно образование одновременно с первичным комплексом в печени и появление очагов в легких, это возможно при проникновении МБТ через печеночный барьер и ее распространение в организме плода.

- Дети с формированием первичного комплекса в печени и развитием распространенного поражения легких, массивным казеозным некрозом прикорневых и медиастинальных лимфатических узлов. Такие поражения развиваются при аспирации инфицированных околоплодных вод или иного материала из генитальных путей или при проведении искусственного дыхания (рот в рот) больным, выделяющим микобактерию туберкулеза (МБТ) при рождении ребенка или при других обстоятельствах.

- Дети с первичным абдоминальным туберкулезом, который развился при оральном пути проникновения МБТ во время родов или сразу после них.

В медицинской литературе как отечественной, так и зарубежной, периодически встречаются описательные статьи с клиническими примерами случаев, где выставлен диагноз «врожденный» туберкулез, но всегда ли это так? До настоящего времени каждый случай

продолжает служить предметом казуистического сообщения.

Нами были проанализировано 9 статей [6–14], опубликованных в различных отечественных изданиях, где описано 11 клинических примеров пациентов с выставленным диагнозом «врожденный туберкулез», закончившихся как выздоровлением, так и потерей пациента.

Прежде всего, мы обращали внимание на сроки установления диагноза «туберкулез» у матери и возможное проведение профилактических мероприятий по предотвращению развития заболевания у плода. Установлено, что зачастую такая информация скрывается и выявление происходит или непосредственно перед родами или сразу после. При этом состояние детей при рождении оценивалось как удовлетворительное более чем у половины и по шкале Апгар оценивалось на 8/9 баллов. Указано и на домашние роды, и на тяжелое состояние, при присоединении сопутствующей патологии.

При оценке времени начала первых симптомов заболевания не было выявлено никаких закономерностей как в сроках появления развития клинических проявлений, так и однородности проявлений.

Практически всем детям проводилась иммунодиагностика: поставлены проба Манту с 2 ТЕ PPD-Л1 и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. И у всех пациентов, несмотря на наличие или отсутствие вакцинации, в первые 3 месяца они были отрицательные.

Рассматривая данные как гистологического исследования, так и патоморфологических данных, к сожалению, мы не видим подтверждения диагноза врожденного туберкулеза, так как информация описана не вся, что вызывает сомнения в правомерности диагноза.

Известно, что одного лишь факта наличия туберкулеза у матери недостаточно для передачи инфекции ребенку. Важным условием развития данной патологии является туберкулезный эндометрит с поражением плаценты (туберкулезный плацентит), что встречается преимущественно при генерализованном туберкулезе, но, к сожалению, далеко не всегда проводится исследование плаценты. Конечно, известно и гематогенное распространение через пупочную вену и аспирация инфицированной амниотической жидкости. Крайне редко при инфицировании амниотической жидкости возможно и контактное проникновение микобактерий туберкулеза, в этом случае входными воротами является кожа, соответственно, наблюдается и ее специфическое поражение.

Несмотря на то, что генерализованный туберкулез регулярно встречается, особенно в связи с растущим числом ВИЧ-инфицированных женщин в мире, туберкулезное поражения эндометрия во время беременности — достаточно редкая клиническая ситуация.

В мировой медицинской литературе описано лишь несколько сотен случаев.

Гораздо чаще новорожденный ребенок получает туберкулезную инфекцию традиционным, воздушно-капельным путем от матери-бактериовыделителя во время тесного контакта в первые дни после родов, и такая ситуация уже не расценивается как врожденный туберкулез.

При развитии у ребенка генерализованной туберкулезной инфекции в ситуации, если туберкулез плаценты не был зарегистрирован непосредственно после родов, определить путь передачи может быть уже достаточно затруднительно.

Смертность при врожденном туберкулезе, по данным литературы, колеблется от 34 до 53%, она также ассоциирована и с высокой частотой материнской смертности в ранний послеродовой период при остро-прогрессирующем течении генерализованного туберкулеза, особенно в странах с низким уровнем оказания акушерской и фтизиатрической помощи.

Какие же клинические проявления можно наблюдать? Может проявляться респираторным дистресс-синдромом, лихорадкой, гепатомегалией, спленомегалией, вялостью, раздражительностью, низким весом при рождении; нередко присоединяются и абдоминальные симптомы в виде рвоты, диареи, болей, развития асцита. Реже наблюдается локальная лимфаденопатия (например, поражение шейных лимфоузлов). Может также проследиваться преобладание неврологической симптоматики в виде нарушения сознания (летаргия), чередующихся с периодами возбуждения, судорожная активность, увеличение окружности головы.

Поскольку данные клинические проявления неспецифичны и могут быть присущи любому генерализованному инфекционному процессу, то диагностический поиск в направлении врожденного туберкулеза, как правило, начинается в ситуации, когда отсутствует эффект от применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

Помимо часто встречающихся септических поражений и внутриутробных инфекций, генерализованный туберкулез у ребенка необходимо дифференцировать с инфекциями, вызванными такими возбудителями, как *Pneumocystis jirovecii* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также врожденным сифилисом.

Хочется предложить **клиническое наблюдение**, когда диагноз врожденного туберкулеза был снят за недоказанностью.

Девочка 1 г. 9 мес., жительница г. Москвы. Основной диагноз: P37.0 Врожденный туберкулез с полисегментарным поражением легочной ткани S2,6,9,10 сегментов с 2-х сторон в фазе фиброзной трансформации и кальцинации. Сопутствующие заболевания: T90.5 Последствия внутричерепной травмы. Последст-

вия перинатальной патологии ЦНС в виде перинатальной энцефалопатии. Задержка речевого развития.

Мать лишена родительских прав. По беременности не наблюдалась, больна туберкулезом к моменту рождения в течение 2 лет, диссеминированный туберкулез, МБТ +, уст. НЕКСOfx, чувствительность CsLfx. Роды домашние без медицинской помощи на сроке 34–35 недель; плацента смыта в канализацию. Масса при рождении 1700 г, рост 45 см. Окружность головы 30 см, груди 28 см. При рождении — состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики, синдром угнетения с элементами гипервозбудимости. Госпитализирована в инфекционное отделение ДГКБ (острая полисегментарная двусторонняя пневмония).

Ребенок БЦЖ не вакцинирован.

Результаты иммунодиагностики:

Реакция на пробу Манту — отр, ч/з 6 мес. — отр.

Реакция на пробу с АТР — отр, ч/з 6 мес. — отр.

Консультирована впервые фтизиатром в возрасте 3 мес., назначена превентивная химиотерапия.

Проводили многократное исследование промывных вод желудка на МБТ:

В 3 мес. — 4КУМ, ДНК МБТ с устойчивостью к рифампицину; на жидких средах — уст. HREZ, чувств. LfxPas Pto — начато лечение.

В 4 мес. — диагноз: Врожденный туберкулез с полисегментарным поражением легочной ткани С2,6, 10 сегментов с двух сторон в фазе фиброзной трансформации и кальцинации (рис. 2, 3).

В электронном виде предоставлены результаты КТ: головного мозга без к/у — патологических изменений на уровне сканирования не выявлено; органов грудной клетки — в S1, S2, S6, S8, S10 определяются перибронховаскулярные участки уплотнений, сливного характера. В S6 правого легкого кальцинат до 3 мм. Множественности, гиперплазии, уплотнения и кальцинации ВГЛУ не обнаружено; органов брюшной полости без к/у — органических изменений в брюшной полости не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: Умеренное увеличение печени, мезентериальная лимфаденопатия. Патологии почек не выявлено.

Данных, подтверждающих врожденный туберкулез, не выявлено. Проведено лечение 194 дня в специализированном отделении с положительным эффектом.



Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции
Figure 2. X-ray of the chest organs in direct projection

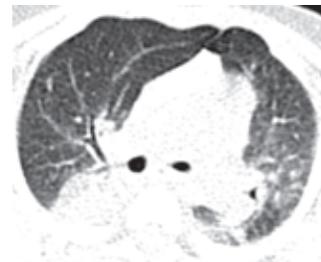


Рисунок 3. Компьютерная томография органов грудной клетки
Figure 3. Computed tomography of the chest organs

Диагноз при выписке: А19.8 Диссеминированный туберкулёз лёгких, фаза рассасывания, уплотнения. МБТ(-). Сопутствующие заболевания: Т90.5 Последствия внутричерепной травмы. Последствия перинатальной патологии ЦНС в виде перинатальной энцефалопатии. Задержка речевого развития.

Последние годы в зарубежной литературе мы так же встречаем информацию, что передача МБТ от матери к младенцу через плаценту или амниотическую жидкость была зарегистрирована примерно у 300 пациентов. Описывается, что трансплацентарное распространение через пупочную вену от матери с первичным гематогенным туберкулезом, возникшим во время беременности, способствует развитию истинного врожденного туберкулеза. При этом печень увеличена, увеличенные лимфатические узлы могут присутствовать в воротах печени, и у младенца могут быть признаки широко распространенного милиарного заболевания (т. е. у младенца может быть первичный комплекс печени или первичные комплексы легких).

Так же возможна внутриутробная аспирация амниотической жидкости, инфицированной эндометритом у матери или из плаценты. Этот путь заражения также представляет собой истинный врожденный туберку-

лез. То есть мы видим подтверждение классических постулатов при установлении диагноза врожденный туберкулез.

Заключение

На протяжении более ста лет представления о «врожденном туберкулезе» в мире не претерпели значительных изменений. Врожденный туберкулез встречается как в практике фтизиатров, так и в практике педиатров. Врожденный туберкулез достаточно сложен для диагностики из-за отсутствия специфических проявлений. Частота ошибочных диагнозов «Врожденный туберкулез» остается высокой. Врожденный туберкулез поддается лечению, при ранней диагностике. Прогноз в отсутствии или при задержке назначения адекватной терапии до настоящего времени неблагоприятный. Особое место занимает раннее выявление больных туберкулезом беременных женщин и их наблюдение, в том числе фтизиатрами.

Литература/References:

- Patel S., DeSantis E.R. Treatment of congenital tuberculosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(21): 2027–2031. DOI: 10.2146/ajhp080054
- Li C., Liu L., Tao Yu. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1):1–31. DOI: 10.1186/s13023–019–1101-x
- Suliman S., Pelzer P., Shaku M., Rozot V., Mendelsohn S. Meeting report: Virtual Global Forum on Tuberculosis Vaccines, 20–22 April 2021. *Vaccine.* 2021; 39(50):7223–7229. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.08.094
- Yeh J., Lin S., Lin W.-S. Congenital Tuberculosis in a Neonate: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr.* 2019; 7:255. DOI: 10.3389/fped.2019.00255
- Туберкулез у детей. Ф. Дж. У. Миллер; Пер. с англ. М. А. Карачунского. Москва : Медицина, 1984:296. [Tuberculosis in children. F. J. W. Miller; Per. from English M. A. Karachunsky. Moscow: Medicine, 1984:296. (In Russ.)]
- Кочеткова С.И., Татаурова Т.Н. Случай врожденного туберкулеза у новорожденного ребенка. ГМА, Нижний Новгород. 2002. [Kochetkova S.I., Tataurova T.N. The case of congenital tuberculosis in a newborn child. GMA, Nizhny Novgorod. 2002. (In Russ.)].
- Трун Е.В., Мякишева Т.В. Случай врождённого туберкулёза у ребёнка грудного возраста. Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2011. [Trun E.V., Myakishcheva T.V. The case of congenital tuberculosis in an infant. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, 2011. (in Russ.)].
- Богданова Е.В., Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Климов Г.В., Альварес-Фигероа М.В. Врожденный туберкулез. Туберкулез и болезни легких. 2012; (1):54–58. [Bogdanova E.V., Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Klimov G.V., Alvarez-Figueroa M.V. Congenital tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2012; (1):54–58. (in Russ.)].
- Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф., Алыева Л.П., Кутищева И.А. К проблеме диагностики врожденного туберкулеза (Клинический случай). Журнал инфектологии. 2014; 6(4):82–86. [Martynova G.P., Kuznetsova N.F., Alyeva L.P., Kutischeva I.A. On the problem of diagnosis of congenital tuberculosis (Clinical case). *Journal of Infectology.* 2014; 6(4):82–86. (in Russ.)].
- Лютина Е.И., Манеров Ф.К. Случай врожденного туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2014; (3):64–66. [Lyutina E.I., Manerov F.K. A case of congenital tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2014; (3):64–66. (in Russ.)].
- Челнокова О.Г., Соловьев Е.О. Врожденный туберкулез. Медицинская проблема и клинический пример её благоприятного разрешения. Международный научно-исследовательский журнал. 01(55):167–170. [Chelnokova O.G., Soloviev E.O. Congenital tuberculosis. A medical problem and a clinical example of its favorable resolution. *International Scientific Research Journal.* 01(55):167–170. (in Russ.)].
- Шумилова И.В., Бердаков Ю.Н., Енютина А.П., Хижняк А.В., Плотоненко З.А. Сложность диагностики врожденного туберкулеза с неизвестным анамнезом. Неонатология: новости, мнения, обучение [Электронный ресурс]. 2021; 9(2):62–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-62-66> [Shumilova I.V., Berdakov Yu.N., Enyutina A.P., Khizhnyak A.V., Plotonenko Z.A. Difficulty in diagnosing congenital tuberculosis with unknown history. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2021; 9(2):62–6. (in Russ.)].
- Шурыгин А.А., Фурина Е.В., Быкова А.А. Клинические случаи врожденного туберкулеза в Пермском крае. Медико-фармацевтический журнал «ПULSE». 2022. 24(4):16–22. Doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-16-22> [Shurygin A.A., Furina E.V., Bykova A.A. Clinical cases of congenital tuberculosis in the Perm region. *Medical & Pharmaceutical Journal «Pulse».* 2022. 24(4):16–22. (in Russ.)].
- Долгополов И.С., Федерякина О.Б., Волженина О.М., Ерохина Г.Г., Леонов К.А., Шнейвайс А.О., Сядрин М.Г., Рыков М.Ю. Врожденный туберкулез легких. Рос вестн перинатол и педиатр. 2023; 68(1):97–104. DOI:10.21508/1027-4065-2023-68-1-97-104. [Dolgoplov I.S., Federiakina O.B., Volzhenina O.M., Erohina G.G., Leonov K.A., Shneivais A.O., Siadrin M.G., Rykov M.Yu. Congenital pulmonary tuberculosis. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2023; 68(1):97–104. (in Russ.)].

Статья поступила 02.08.2023

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



Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор)

Л. Н. МАЗАНКОВА, П. Ю. ЛУЗАН

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва, РФ

К наиболее частым вирусным инфекциям, вызывающим гастроэнтерит у детей, относят ротавирус, норовирус и вирус SARS-CoV-2. Типичная клиническая картина включает в себя лихорадку, рвоту, диарею, явления токсикоза и эксикоза различной степени тяжести. Однако в 30–35% случаев острые кишечные инфекции вирусной этиологии протекают с осложнением в виде острого повреждения почек (ОПП), что значительно утяжеляет течение болезни и влияет на исход заболевания. Используемые на данный момент маркеры диагностики ОПП малоинформативны вследствие позднего патогномоничного изменения их уровня на фоне выраженных изменений в клинической картине. В настоящее время существуют неинвазивные биомаркеры ОПП, которые выявляются до повышения общепринятых биохимических тестов и могут использоваться для ранней диагностики повреждения почек. Использование данных биомаркеров в практике позволит разработать клинико-лабораторные, дифференциально-диагностические критерии ранней диагностики, а также факторы риска развития ОПП у детей с вирусными диареями различной этиологии, с целью проведения своевременного эффективного патогенетического лечения и предотвращения серьезных осложнений.

Ключевые слова: острая кишечная инфекция, вирусная диарея, острое повреждение почек (ОПП), ротавирус, норовирус, SARS-CoV-2, COVID-19, биомаркеры, NGAL — липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, KIM-1 — молекула повреждения почек, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа, IL-18 — интерлейкин-18, цистатин С, нефрин

Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review)

L. N. Mazankova, P. Y. Luzan

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

The most common viral infections causing gastroenteritis in children include rotavirus, norovirus, and the SARS-CoV-2. A typical clinical picture includes fever, vomiting, diarrhea, toxicosis and exicosis of varying severity. However, in 30–35% of cases, acute intestinal infections of viral etiology complicate the course of the disease and affects the outcome of the disease. Currently used markers for the diagnosis of AKI are poor informative due to late detection of typical laboratory changes during the clinical picture's change. Currently, there are non-invasive biomarkers of AKI detected before changes in routine biochemical tests and can be used for early diagnosis of kidney damage. Using of these biomarkers in practice will develop of clinical and laboratory differential diagnostic criteria for early diagnosis, risk factors for the development of AKI in children with viral diarrhea of various agents, in order to start timely effective pathogenetic treatment and prevent serious complications.

Keywords: acute intestinal infection, viral diarrhea, acute kidney injury, rotavirus, norovirus, SARS-CoV-2, COVID-19, biomarkers, NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2, KIM-1 — kidney injury molecule, L-FABP — liver-type fatty acid-binding protein, IL-18 — interleukin-18, cystatin C, nephrin

Для цитирования: Л.Н. Мазанкова, П.Ю. Лузан. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор). *Детские инфекции*. 2023; 22(3):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61

For citation: P.Y. Luzan, L.N. Mazankova. Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review). *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61

Информация об авторах:

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

Лузан Полина Юрьевна (P. Luzan), врач-педиатр, аспирант кафедры детских инфекционных болезней, РМАНПО МЗ РФ; polinkaluzan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3240-8655>

По данным ВОЗ, вирусные диареи являются одной из наиболее частых причин госпитализации, заболеваемости и смертности среди детей во всем мире. Одним из наиболее распространенных возбудителей диареи являются ротавирусы, на долю которых приходится 35–60% случаев острой тяжелой диареи среди детей в возрасте младше 5 лет, а показатель летальности (CFR) при ротавирусной инфекции составляет приблизительно 2,5% [1]. До достижения пятилетнего возраста 85–90% детей хотя бы однократно переносят ротавирусную инфекцию (РВИ). В Российской Федерации

заболеваемость ротавирусной инфекцией в 2021 г. по сравнению с 2020 г. увеличилась на 46,6% и в основном приходится на детей в возрасте 1–2 лет (890,49 на 100 тыс. населения) и до года (593,48 на 100 тыс. населения) [2].

К другим значимым этиологическим факторам развития диареи относится норовирус. Норовирусная инфекция (НВИ) занимает шестое место среди наиболее распространенных причин смерти от острых кишечных инфекций с диарейным синдромом среди детей в возрасте до 5 лет и второе место среди наиболее частых

причин смерти вследствие диареи среди детей старше 5 лет [ВОЗ]. В 2021 г. показатель заболеваемости норовирусной инфекции в Российской Федерации (24,76 на 100 тыс. населения) по сравнению с 2020 г. увеличился на 40%. В структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи инфекции НВИ превалирует как по количеству очагов, так и по числу заболевших. В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 183 очага групповой заболеваемости НВИ с общим количеством заболевших 2654 человека (в 2020 г. — 103 и 1480 соответственно). Наибольшее количество вспышек зарегистрировано в дошкольных (119) и общеобразовательных (45) учреждениях [2].

По последним данным мировой литературы, для возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 SARS-CoV-2 стала характерна гастроинтестинальная симптоматика. Жалобы на рвоту и диарею у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы, особенно возросли в пятый эпидемиологический подъём заболеваемости с января 2022 года, когда на смену геноварианта дельта пришел омикрон, вызывающий у 17,3% госпитализированных детей преобладание гастроинтестинальной формы течения заболевания [3]. Частота развития диареи различна, по данным разных авторов, и в среднем составляет 2—49,5% случаев, в том числе у детей [4]. Диарейный синдром может как предшествовать развитию респираторных проявлений, так и возникать одновременно с ними, протекать с различной выраженностью степени тяжести, что может усугублять состояние пациента [5]. Патогенез развития диареи на фоне течения COVID-19 является многофакторным, а выделение в кале пациентов РНК SARS-CoV-2 имеет важное клинико-эпидемиологическое значение, способствуя фекально-оральной передаче этой инфекции [6].

В большинстве случаев типичная клиническая картина вирусных диарей представлена лихорадкой, интоксикационным синдромом и симптомами острого гастроэнтерита разной степени тяжести. Тяжесть заболевания определяется степенью развития дегидратации. Однако, в настоящее время большое значение при вирусных диареях, особенно при ротавирусной инфекции, придается изучению внекишечных осложнений и очагов, приводящих к метаморфозу клинической картины заболевания, утяжелению течения и неблагоприятным исходам. Согласно литературным данным, ротавирусный гастроэнтерит может сопровождаться неврологическими проявлениями, такими как острый энцефалит/энцефалопатия или судороги, [7], цитолитический синдром и холестаза, тромбоцитопения, поражение респираторного тракта, миокарда и почек [8].

В западных странах Bradshaw et al. описано, что у 1% пациентов на фоне острого инфекционного гастроэнтерита может развиваться острое повреждение почек (ОПП) [9]. Однако в этом исследовании частота развития ОПП оценивалась путем сбора и анализа данных на основании случаев выставленного диагноза по МКБ-9, без анализа клинических и лабораторных дан-

ных. Вероятно, распространенность ОПП часто недооценивается у детей, госпитализированных по поводу острого инфекционного гастроэнтерита, особенно при более легких формах, которые быстро купируются с помощью регидратации. Так, в исследовании Marzuillo et al. распространенность ОПП на фоне ОКИ составила уже 24,6% [10], а у Moghtaderi et al. 78,6% соответственно [11]. Разницу в полученных данных, вероятно, можно объяснить различной доступностью медицинской помощи в развивающихся странах.

Оценка патологических изменений мочевого синдрома показала высокую частоту протеинурии, зарегистрированной у детей во всех возрастных группах, что может свидетельствовать о развитии нефропатии у детей с ОКИ тяжелой степени тяжести, а повышение уровня креатинина у каждого второго ребенка в возрастных группах до года и от 1 года до 3 лет не исключает ОПП [12]. При тяжелом течении заболевания и выраженной интоксикации чаще отмечаются глюкозурия, ацетонурия, эпителиурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндринурия и появление слизи в моче, что свидетельствует о повышении проницаемости почечного барьера, вероятно вследствие развития токсической нефропатии [13]. По данным литературы вирусные диареи у детей, особенно в возрасте до 5 лет (91,9%), в 30—35% протекают с осложнением в виде ОПП, что играет важную роль в длительности госпитализации, тяжести течения и возможных исходах [14, 15, 16, 17]. ОПП — это патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности [18].

Различают преренальные (связанные со снижением почечной перфузии, из-за уменьшения объема циркулирующей крови), ренальные (связанные с поражением паренхимы почек) и постренальные (связанные с нарушением оттока мочи из органов мочевой системы) причины ОПП [19]. По данным Kaufman et al. [20], примерно в 70% случаев ОПП связано с преренальными причинами, когда основная функция почек может быть нормальной, но снижение почечной перфузии приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации. Ренальные причины разделяются в зависимости от того, какая структура почки поражается в первую очередь (т. е. внутривисцеральные сосуды, клубочки, канальцы и интерстиций). Причинами острого канальцевого некроза являются почечная гипоперфузия (вследствие гипотонии или сепсиса — ишемический канальцевый некроз) или нефротоксины (различные химические вещества, в том числе лекарственные средства, которые оказывают токсическое действие на клетки канальцев). В отличие от преренальной этиологии, острое повреждение почек, вызванное острым канальцевым некрозом, не купируется адекватным восполнением внутрисосудистого объема, занимает более длительный период времени и

иногда требует интенсивного лечения вплоть до необходимости временной заместительной почечной терапии. Гломерулярные причины острого повреждения почек связаны с острым воспалением кровеносных сосудов почек и клубочков, и обычно являются проявлением системного заболевания (например, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера).

У детей ОПП на фоне ОКИ чаще всего проявляется из-за снижения объема циркулирующей крови за счет дегидратации, вызванной рвотой и диареей. По данным И.В. Парфенчика, в остром периоде ОКИ у 41,6% детей имеет место транзиторное нарушение функции почек, купирующееся на фоне инфузионной терапии в течение суток [17]. При генерализованных (септических) формах некоторых ОКИ (чаще бактериальных агентов, по сравнению с вирусными) может развиваться ренальное ОПП с развитием гемолитико-уремического синдрома, требующее интенсивной терапии. В редких случаях были зарегистрированы случаи развития постренального поражения почек при ротавирусной инфекции с развитием обструктивной уропатии и требующие в тяжелых случаях оперативного вмешательства. Во всех описанных случаях были дети в возрасте до 3 лет, с подтвержденным ротавирусным гастроэнтеритом, осложненным тяжелым эксикозом, с развитием метаболического ацидоза, у которых методом УЗИ диагностировали камни в мочевыводящих путях. Камни состояли в основном из уратов аммония. Хотя обструктивная уропатия на фоне вирусной диареи встречается очень редко, следует помнить о существующем осложнении в случаях, когда олигурия/анурия не купируется адекватной инфузионной терапией или сохраняется, несмотря на регресс гастроинтестинальных проявлений [21, 22, 23].

Что касается коронавирусной инфекции COVID-19, доказано, что ее течение часто сопровождается гастроинтестинальной симптоматикой, что может повышать риск более тяжелого течения болезни [24]. Частота ОПП при COVID-19 в наблюдениях разных авторов колеблется от 5 до 36,6%, а ее развитие сопряжено с высокой смертностью (60–90%) [25]. Выявленные морфологические изменения в почках представлены дистрофическими изменениями эпителия проксимальных канальцев, гиалинозом стенок артериол и части клубочков, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией в строме коркового слоя различной степени выраженности [25]. Таким образом, необходима постоянная настороженность в отношении развития ОПП на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. Напротив, для постановки диагноза мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) из новой версии определения исключили такой критерий как поражение почек, и включают теперь наличие минимум двух из пяти признаков вовлечения систем органов: поражение сердца, вовлечение кожи и слизистых оболочек, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, гематологические отклонения и шок [26].

В настоящее время выявление и стратификация тяжести ОПП базируется на использовании двух диагностических тестов — концентрации креатинина в сыворотке крови (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и объеме выделенной мочи. К рутинным методам поражения почек также относится определение уровня протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии [18]. Анализ литературы показал, что имеющиеся маркеры определения СКФ малоинформативны и не затрагивают пациентов на ранних доклинических этапах, вследствие позднего появления патогномичных лабораторных изменений и клинических проявлений [27, 28]. Так, например, на уровень сывороточного креатинина влияют индивидуальные особенности организма (возраст, пол, мышечная масса), некоторые лекарственные средства, и в среднем необходимо не менее 1–2 суток, чтобы проследить изменение уровня креатинина в крови пациента. Выявленные изменения со стороны показателей мочевого осадка, функции почек требуют проведения более углубленного обследования с целью разработки ранней диагностики, коррекции лечения на ранних этапах, а также применения превентивного лечения [29]. На данный момент ведется поиск диагностических критериев, которые могли бы на ранних этапах указать на формирование и стадию ОПП. Клинически применимые биомаркеры ОПП должны быть: (а) неинвазивными, с использованием легкодоступных биологических образцов, таких как кровь или моча; (б) быстро изменяемые с использованием стандартизированных методов для клинических анализов; (в) высокочувствительные, для облегчения раннего выявления, с широким динамическим диапазоном и пороговыми значениями, позволяющими проводить стратификацию риска; (г) специфичные для ОПП, чтобы дифференцировать ренальное ОПП от преренальной азотемии и хронического заболевания почек; (е) возможными к прогнозированию клинических исходов, таких как необходимость проведения диализа, продолжительности пребывания в больнице и риска смертности; (ф) определяющими начала терапии; и (г) способствующими мониторингу ответа на терапию [27].

Согласно данным литературы, существуют такие маркеры ОПП, которые не зависят от фильтрационной функции почек, выявляются до повышения общепринятых биохимических тестов и могут использоваться для ранней диагностики повреждения почек: NGAL — липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, KIM-1 — молекула повреждения почек, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа, IL-18 — интерлейкин-18, цистатин С, нефрин [27, 30, 31].

NGAL — это гликопротеин, который первоначально был обнаружен в активированных нейтрофилах. Позднее было показано, что клетки почечных канальцев, могут продуцировать NGAL в ответ на различные повреждения [32]. В моче NGAL появляется при повреждении проксимальных канальцев за счет роста синтеза в дистальных отделах нефрона. Экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации

креатинина в сыворотке крови [31]. На данный момент NGAL является наиболее широко применяемым маркером почечного повреждения при различных состояниях. В исследовании Джэ Юн Ан 2015 г. уровень NGAL плазмы успешно использовался в качестве раннего предиктора ОПП у взрослых с острым отравлением [16]. В исследовании Jef Van den Eynde 2022 г. показано, что NGAL являлся наиболее важным диагностическим биомаркером в качестве предиктора ОПП, связанного с хирургическим вмешательством на сердце у детей [33]. В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению уровня NGAL у взрослых пациентов с острым гастроэнтеритом и развитием поражения почек на фоне дегидратации [15]. Xin-Ling Liang продемонстрировал способность использования NGAL не только для диагностики ОПП, но и для прогнозирования краткосрочного прогноза [34].

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1 типа, который специфически активируется в дифференцированных клетках проксимальных канальцев после ишемического или нефротоксического ОПП. Появляется KIM-1 в моче уже в первый день после токсического или ишемического повреждения канальцев почек. В литературе было описано увеличение концентрации KIM-1 через час после хирургического вмешательства, а также у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями, что говорило о раннем развитии ОПП [35]. В проведенных исследованиях повышенный уровень KIM-1 отражал канальцевое повреждение и играл важную роль в диагностике ОПП на ранней стадии при инфекции COVID-19 легкого и среднетяжелого течения [36]. Кроме того, KIM-1 может указывать на более высокий риск клинического ухудшения, развивающегося у пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии [37]. Измерения NGAL и KIM-1 в моче и плазме также используют как ранний биомаркер ОПП в педиатрических отделениях различного профиля и ОРПТ [38], позволяя предсказать это осложнение примерно за 1–2 дня до повышения уровня креатинина в сыворотке [27], достоверно отличить преренальную азотемию вследствие гипоксии и ишемии от ренального поражения почек при воспалительном повреждении интерстиция.

ИЛ-18 является провоспалительным цитокином, продуцируемым в проксимальных канальцах, и определяется в моче у больных с ишемическим ОПП в течение ближайших 24 часов [39]. В нескольких клинических исследованиях была выявлена эффективность ИЛ-18 в качестве биомаркера ОПП у детей после операции на сердце [40]. По данным Chirag R Parikh уровень ИЛ-18 значительно повышался в моче до повышения уровня креатинина в сыворотке у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, у которых развилась ОПП, что помогало предсказывать тяжесть течения и риск смертности пациентов с ОРДС, находящихся в отделении интенсивной терапии [41].

L-FABP экспрессируется в почках в проксимальных извитых и прямых почечных канальцах. В нормальных

условиях L-FABP отсутствует в моче, так как, фильтруясь в клубочках, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. В случае ОПП повышение L-FABP определяется в первые 24 часа. В проведенных исследованиях его уровень в моче повышался спустя 4 ч после оперативного вмешательства и был мощным независимым индикатором риска развития ОПП. Так, в исследовании на группе детей, перенесших искусственное кровообращение, у которых впоследствии развилась ОПП, концентрация L-FABP в моче значительно увеличивалась в течение 4 часов после операции [42]. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP значительно повышался и определял относительный риск смертности [43, 44]. Было показано, что уровень L-FABP прямо коррелирует со временем ишемии у реципиентов почечного трансплантата [45].

Цистатин С отражает тубулярную дисфункцию, которая часто предшествует развитию гломерулярной. Он содержится в плазме крови человека, выводится из организма почками. Таким образом в качестве маркера повреждения почек его можно оценивать как в моче, так и в плазме. Сывороточная концентрация цистатина С, в отличие от креатинина, не зависит от индивидуальных особенностей организма (питание, масса тела, пол, возраст). Повышенный уровень цистатина С свидетельствует о преклиническом поражении почек, которое можно выявить до изменения уровня креатинина в крови [46]. В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению уровня цистатина С у детей при острых кишечных инфекциях [47], где доказано, что данные лабораторные показатели являются ранними маркерами выявления повреждения проксимальных канальцев и минимального повреждения почек до повышения уровня креатинина. Цистатин С мочи в настоящее время является маркером оценки тяжести канальцевых нарушений [31].

Нефрин — трансмембранный белок подоцитов. Нефринурия является маркером повреждения клубочков почек [48]. В настоящее время для выявления повреждения клубочков используется микроальбумин. Исследования показали, что нефринурия возникает на ранней стадии гломерулярного повреждения, предшествуя альбуминурии [49]. В исследованиях новорожденных в отделении интенсивной терапии повышенный уровень нефрина в моче являлся предиктором ОПП и смертности [50]. Доказано, что мочевого нефрина является более ранним, специфичным и чувствительным маркером, чем микроальбумин, для раннего выявления диабетической нефропатии [48]. На сегодняшний день опубликованы единичные исследования об использовании нефрина в диагностике ОПП у детей или подростков, что указывает на необходимость клинических исследований с использованием нефрина мочи для оценки, мониторинга и прогнозирования заболеваний почек у детей.

Имеются многочисленные зарубежные публикации, демонстрирующие использование новых биомаркеров для диагностики, прогнозирования неблагоприятного исхода и риска смерти у пациентов с ОПП с сердеч-

но-сосудистыми заболеваниями, кардиохирургических больных [51], пациентов после трансплантации органов [52, 53, 54], и находящихся в отделении интенсивной терапии.

В доступных информационных источниках практически отсутствуют исследования, посвященные ранней диагностике ОПП и риску развития осложнений со стороны почек при вирусных диареях различной этиологии у детей. NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18, цистатин С и нефрин представляют собой новые прогностические биомаркеры ОПП и его исходов. Доказано [27], что применение только одного биомаркера не позволяет увидеть полную картину в ранние сроки ОПП. Для более глубокого изучения патогенетических механизмов поражения почек необходимо применение комбинаций биомаркеров с оценкой их диагностической и прогностической значимости [18]. Так, например, комбинация KIM-1 с IL-18 в исследовании 32 биомаркеров мочи при диагностике ОПП после операции на сердце показала наибольшую информативность по сравнению с отдельными биомаркерами [55], а также облегчала раннюю диагностику и оценку вероятного прогрессирования ОПП после искусственного кровообращения [56]. По данным Shirag R. Parikh, повышенные уровни IL-18 в моче и уровни NGAL в моче и плазме были связаны последующим развитием ОПП и неблагоприятными исходами у взрослых, перенесших операцию на сердце, и коррелировали с более длительным пребыванием в больнице, в отделении интенсивной терапии и более высоким риском диализа или смерти [57].

Таким образом, в настоящее время ОПП встречается в 30%–35% случаев вирусных диарей у детей, а также от 5 до 36,6% случаев коронавирусной инфекции COVID-19. С помощью высокоспецифических, высокочувствительных неинвазивных маркеров — NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-18, цистатина С и нефрина станет возможным разработать клинико-лабораторные, дифференциально-диагностические критерии ранней диагностики, а также факторы риска развития ОПП. Анализ уровня данных маркеров позволит уточнить патогенез повреждения почек и способствовать своевременной диагностике риска развития ОПП с целью проведения превентивного лечения, совершенствования своевременного эффективного патогенетического лечения и предотвращения серьезных осложнений.

Литература/References:

- World Health Organization. Diarrhoeal disease. Rotavirus infection 2018. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/19-who-surveillancevaccinepreventable-19-rotavirus-russian-r1.pdf?sfvrsn=2c43bf06_10&download=true
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022:340. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. M.: Fed-

- eral Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022:340. (In Russ.)]
- Самитова Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022; 21(5):38–48. [Samitova E.R. Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Children in Moscow in 2020–2022. *Epidemiology and Vaccination Prevention*. 2022; 21(5):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/20733046-2022-21-5-38-48>]
- Щикота А.М., Погоженкова И.В., Турова Е.А., Стародубова А.В., Носова Н.В. Диарея, ассоциированная с COVID-19 // Вопросы питания. 2021. 90(6):18–30. [Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Starodubova A.V., Nosova N.V. COVID-19-associated diarrhea. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90(6):18–30. (in Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30>]
- D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul; 18(8):1663–1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
- Мазанкова Л.Н., С.Г. Горбунов, Э.Р. Самитова [и др.] Клинико-эпидемиологическое значение диареи при COVID-19 у детей. Инфекционные болезни. 2021. 19(3):30–36. [Mazankova L.N., S.G. Gorbunov, E.R. Samitova [et al.] Clinical and epidemiological significance of diarrhea in children with COVID-19. *Infectious Diseases*. 2021. 19(3):30–36. (in Russ.)] DOI 10.20953/1729-9225-2021-3-30-36.
- Сергиенко Е.Н. [и др.] Поражение нервной системы при ротавирусной инфекции: миф или реальность? Военная медицина. 2017. 4:121–123. <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/17244> [Sergienko E.N. [et al.] Damage to the nervous system in rotavirus infection: myth or reality? *Voennaya medicina= Military Medicine*. 2017. 4:121–123. (in Russ.)]
- Dian, Ziqin & Sun, Yi & Zhang, Guiqian & Xu, Ya & Fan, Xin & Yang, Xuemei & Pan, Qiuwei Abdullah & Peppelenbosch, Maikel & Miao, Zhijiang. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021. 47:1–16. 10.1080/1040841X.2021.1907738.
- Bradshaw C, Han J, Chertow GM, Long J, Sutherland SM, Anand S. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized With Diarrheal Illness in the United States. *Hosp Pediatr*. 2019 Dec; 9(12):933–941. doi: 10.1542/hpeds.2019-0220.
- Marzuillo P, Baldascino M, Guarino S, Perrotta S, Miraglia Del Giudice E, Nunziata F. Acute kidney injury in children hospitalized for acute gastroenteritis: prevalence and risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jun; 36(6):1627–1635. doi: 10.1007/s00467-020-04834-7.
- Moghtaderi, Mastaneh, Bahareh Yaghmaei, Bahar Allahwerdi, Mojtaba Gorgi, Faezeh Javadilarijani, Iran Malekzadeh, Seyedeh Taravat Sadrosadat, and Javad Sabery nejad. Acute Kidney Injury in Children With Acute Gastroenteritis. *Journal of Pediatric Nephrology*. 2014. 2(2). <https://doi.org/10.22037/jpn.v2i2.5828>.
- Киричк ЕЮ, Выходцева ГИ, Иванов ИВ, Дядигуров АВ. Мочевой и цитологический синдромы у детей с острыми кишечными инфекциями. Сибирское медицинское обозрение. 2018; (6): 48–52. [Kirichyok EY, Vyhodtseva GI, Ivanov IV, Dyadigurov AV. Urinary and cytolytic syndrome in children with acute intestinal infections. *Siberian Medical Review*. 2018; (6):48–52. (in Russ.)] DOI: 10.20333/2500136-2018-6-48-52
- Копачевская К.А., Молохный В.П., Завартсева Л.И. Патологические изменения мочевого осадка при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. Медицинские науки. 2019. 67(1):16–20. [Kopachevskaya K A, Molochny V P, Zavartseva L I. Pathological changes in urinary sediment in acute intestinal infections in young

- children. *Medical Sciences*. 2019. 67(1):16–20. (In Russ.) DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.67.344
14. Bradshaw C, Han J, Chertow GM, Long J, Sutherland SM, Anand S. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized With Diarrheal Illness in the United States. *Hosp Pediatr*. 2019 Dec; 9(12):933–941. doi: 10.1542/hpeds.2019-0220.
 15. Çelik T, Altekin E, İsgüder R, Kenesari Y, Duman M, Arslan N. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pediatric patients with acute rotavirus gastroenteritis and dehydration. *Ital J Pediatr*. 2013 Sep 3; 39:52. doi: 10.1186/1824-7288-39-52.
 16. Ahn JY, Lee MJ, Seo JS, Choi D, Park JB. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker for the detection of acute kidney injury in adult poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016; 54(2):127–33. doi: 10.3109/15563650.2015.1118487.
 17. Парфенчик И.В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций. Журнал ГрГМУ. 2018. №3. [Parfenchik I.V. Kidney damage in children with severe forms of acute intestinal infections. *Journal of GrGMU*. 2018. №3. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-u-detej-s-tyazhelyimi-formami-ostryh-kishechnyh-infektsiy>.
 18. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП). 2020. [Clinical guidelines. Acute kidney injury (AKI). 2020 (In Russ.)]
 19. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 1; 86(7):631–9.
 20. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17(2):191–198.
 21. Ashida A, Fujieda M, Ohta K, Nakakura H, Matsumura H, Morita T, Igarashi T, Tamai H. Clinical characteristics of obstructive uropathy associated with rotavirus gastroenteritis in Japan. *Clin Nephrol*. 2012 Jan; 77(1):49–54. doi: 10.5414/cn107098.
 22. Kira S, Mitsui T, Zakoji H, Aoki T, Sawada N, Miyamoto T, Takeda M. Postrenal Failure due to Urinary Stones Associated with Acute Viral Gastroenteritis: Three Case Reports. *Case Rep Urol*. 2016; 2016:1375923. doi: 10.1155/2016/1375923.
 23. Tsukida, K., Goto, M., Yamaguchi, N., Imagawa, T., Tamura, D., & Yamagata, T. Rotavirus gastroenteritis-associated urinary tract calculus in an infant. *The Turkish journal of pediatrics*. 2018. 60(6):769–770. <https://doi.org/10.24953/turkijped.2018.06.025>
 24. Alsamman, M., Caggiula, A., Ganguli, S., Misak, M., & Pourmand, A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020. 38(11):2444–2454. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.054>
 25. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Усатюк С.С., Бурулева Т.А., Дьякова Е.Н., Фролов А.В., Лосс К.Э., Зубкин М.Л., Ким И.Г., Волгина Г.В. Covid-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2021. 23(2):147–159. [Tomilina N.A., Frolova N.F., Artyukhina L.Yu., Usatyuk S.S., Buruleva T.A., Dyakova E.N., Frolov A.V., Loss K.E., Zubkin M.L., Kim I.G., Volgina G.V. Covid-19: association with kidney disease. Literature review. *Nephrology and dialysis*. 2021. 23(2):147–159. (In Russ.)] doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
 26. Mary Beth F. Son, Jane C. Burns, Jane W. Newburger; A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2023; e2022060302. 10.1542/peds.2022-060302
 27. Nguyen, Mai & Devarajan, Prasad. (2008). Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*. Dec; 23(12):2151–7. doi: 10.1007/s00467-007-0470-x.
 28. Борисова О.В., Бойко Е.В. Острое повреждение почек как осложнение кишечных инфекций у детей (обзор литературы). *Практическая медицина*. 2022. 20(7):22–27.
 - [Borisova O.V., Boyko E.V. Acute kidney injury as a complication of intestinal infections in children (literature review). *Practical Medicine*. 2022. 20(7):22–27. (In Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-22-27
 29. Киричек Е.Ю., Выходцева Г.И., Иванов И.В., Дядигуров А.В. Клинико-лабораторные показатели у детей с острыми кишечными инфекциями тяжелой степени тяжести. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. №4. [Kirichek E.Yu., Vykhodtseva G.I., Ivanov I.V., Dyadigurov A.V. Clinical and laboratory parameters in children with severe acute intestinal infections. *Modern Problems of Science and Education*. 2018. No. 4. (In Russ.)] DOI: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27750>
 30. Еремеева А.В., В.В. Длин, А.А. Корсунский [и др.] Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой у детей с острым почечным повреждением. *Клиническая нефрология*. 2017. 3:40–45. [Eremeeva A.V., Dlin V.V., Korsunsky A.A., Zaikova N.M., Bondarenko E.D. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in children with acute kidney injury. *Clinical Nephrology*. 2017. 3:40–45. (In Russ.)]
 31. Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьяникин С.С., Аревин А.Г., Калинин Д.В., Демидова В.С., Теплов А.А. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018. 4:114–121. [Miroshkina I.V., Griškevich A.A., Baitman T.P., Pyanikin S.S., Arevin A.G., Kalinin D.V., Demidova V.S., Teplov A.A. The role of markers of acute kidney injury in assessing the function of the kidney during ischemia. *Experimental and Clinical Urology*. 2018. 4:114–121. (In Russ.)]
 32. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, de Cal M, Corradi V, Virzi G, Ronco C. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol*. 2010 Mar; 42(1):141–50. doi: 10.1007/s11255-009-9608-z.
 33. Van den Eynde J, Schuermans A, Verbakel JY, Gewillig M, Kutty S, Allegaert K, Mekahli D. Biomarkers of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Eur J Pediatr*. 2022 May; 181(5):1909–1921. doi: 10.1007/s00431-022-04380-4.
 34. Xin-Ling Liang, Wei Shi, Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2010. [https://doi.org/10.1016/S1561-5413\(10\)60011-7](https://doi.org/10.1016/S1561-5413(10)60011-7).
 35. Михайлова З.Д., Д.В. Пивоваров, С.М. Румянцева, А.Р. Пивоварова. KIM-1 как биомаркер острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и онкологическими заболеваниями. *Клиническая нефрология*. 2021. 13(1):50–55. [Mikhailova Z.D., D.V. Pivovarov, S.M. Romyantseva, A.R. Pivovarova. KIM-1 as a biomarker of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome and oncological diseases. *Clinical Nephrology*. 2021. 13(1):50–55. (In Russ.)] DOI 10.18565/nephrology.2021.1.50-55.
 36. Yasar E, Ozger HS, Yeter HH, Yildirim C, Osmanov Z, Cetin TE, Akcaç OF, Bukan N, Derici U. Could urinary kidney injury molecule-1 be a good marker in subclinical acute kidney injury in mild to moderate COVID-19 infection? *Int Urol Nephrol*. 2022 Mar; 54(3):627–636. doi: 10.1007/s11255-021-02937-0.
 37. Vogel MJ, Mustroph J, Staudner ST, Leininger SB, Hubauer U, Wallner S, Meindl C, Hanses F, Zimmermann M, Maier LS, Jungbauer CG, Hupf J. Kidney injury molecule-1: potential biomarker of acute kidney injury and disease severity in patients with COVID-19. *J Nephrol*. 2021 Aug; 34(4):1007–1018. doi: 10.1007/s40620-021-01079-x.
 38. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, Elger A, Maarouf O, Sola-Del Valle DA, O'Rourke M, Sherman E, Lee P, Geara A, Imus P, Guddati A, Polland A, Rahman W, Elitok S, Malik N, Giglio J, El-Sayegh S, Devarajan P, Hebbar S, Saggi SJ,

- Hahn B, Kettritz R, Luft FC, Barasch J. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17; 59(3):246–55. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.854.
39. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, Liang YZ, Shi W. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010 Jun; 15(4):332–9. doi: 10.3109/13547501003706558.
40. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, Bennett M, Devarajan P. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 22; 58(22):2301–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.017.
41. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Oct; 16(10):3046–52. doi: 10.1681/ASN.2005030236.
42. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, Noiri E, Devarajan P. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008 Feb; 73(4):465–72. doi: 10.1038/sj.ki.5002721.
43. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Dec; 16(6):545–9. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833e2fa4.
44. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, Fujita T. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol*. 2009 Apr; 174(4):1154–9. doi: 10.2353/ajpath.2009.080644.
45. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamiyo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov; 18(11):2894–902. doi: 10.1681/ASN.2007010097.
46. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL — маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба*. 2015; 4(2):38–43. [Vel'kov VV. Cystatin C and NGAL — the Markers of Preclinical Renal Dysfunction and Subclinical Acute Kidney Injury. *Laboratory Service*. 2015; 4(2):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/labs20154238-43>]
47. Гребенкина 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. [Grebinkina E.Yu., Usenko D.V., Chugunova O.L., Vdovina D.M. Development of acute kidney injury in children with acute intestinal infections. *Vopr. Prakt. Pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020; 15(5):118–125. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-118-125
48. Kostovska I, Toseska-Trajkovska K, Topuzovska S, Cekovska S, Spasovski G, Kostovski O, Labudovic D. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *J Med Biochem*. 2020 Jan 10; 39(1):83–90. doi: 10.2478/jomb-2019-0026.
49. Kandasamy Y, Smith R, Lumbers ER, Rudd D. Nephrin — a biomarker of early glomerular injury. *Biomark Res*. 2014 Nov 23; 2:21. doi: 10.1186/2050-7771-2-21.
50. Chen J, Li G, Wang S, Hu X, Sun Y, Dai X, Bai Z, Pan J, Li X, Wang J, Li Y. Urinary Nephrin as a Biomarker of Glomerular Maturation and Injury Is Associated with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Neonates. *Neonatology*. 2019; 116(1):58–66. doi: 10.1159/000499083.
51. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep; 22(9):1748–57. doi: 10.1681/ASN.2010121302.
52. Pajek J, Škoberne A, Šosterič K, Adlešič B, Leskošek B, Bučar Pajek M, Osredkar J, Lindič J. Non-inferiority of creatinine excretion rate to urinary L-FABP and NGAL as predictors of early renal allograft function. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 16; 15:117. doi: 10.1186/1471-2369-15-117.
53. Pianta TJ, Peake PW, Pickering JW, Kelleher M, Buckley NA, Endre ZH. Clusterin in kidney transplantation: novel biomarkers versus serum creatinine for early prediction of delayed graft function. *Transplantation*. 2015 Jan; 99(1):171–9. doi: 10.1097/TP.0000000000000256.
54. Ramirez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro LE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jul; 29(3):139–44. doi: 10.1016/j.trre.2015.04.004.
55. Arthur JM, Hill EG, Alge JL, Lewis EC, Neely BA, Janech MG, Tumlin JA, Chawla LS, Shaw AD; SAKInet Investigators. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2014 Feb; 85(2):431–8. doi: 10.1038/ki.2013.333.
56. Liang XL, Liu SX, Chen YH, Yan LJ, Li H, Xuan HJ, Liang YZ, Shi W. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010 Jun; 15(4):332–9. doi: 10.3109/13547501003706558.
57. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep; 22(9):1748–57. doi: 10.1681/ASN.2010121302.

Статья поступила 03.03. 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



Локальная вспышка пищевого ботулизма в г. Красноярске

Г. П. МАРТЫНОВА¹, А. А. АНДРЕЕВА², Я. А. БОГВИЛЕНЕ¹, М. А. СТРОГАНОВА¹,
Л. А. ИККЕС¹, А. В. КАРАСЕВ², Л. П. АЛЫЕВА², Д. В. БОГАТЫРЕВ²

¹Красноярский государственный медицинский университет

имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1, Россия,
г. Красноярск

Ботулизм — это тяжелое инфекционное заболевание, не потерявшее своей актуальности и на сегодня. В связи с широкой популярностью домашнего консервирования ботулизм распространен повсеместно, чаще регистрируется в виде спорадических случаев и небольших (локальных) вспышек. В работе представлен клинический случай тяжелой формы пищевого ботулизма с развитием бульбарных нарушений и дыхательных расстройств у одного из троих пациентов, объединенных одним эпиданамнезом. Подчеркнута сложность дифференциальной диагностики ботулизма и значимость своевременной постановки диагноза.

Ключевые слова: ботулизм, ботулотоксин, противоботулиническая сыворотка, диагностика, лечение

Local outbreak of foodborne botulism in Krasnoyarsk

G. P. Martynova¹, A. A. Andreeva², Ya. A. Bogvilene¹, M. A. Stroganova¹, L. A. Ikkes¹, A. V. Karasev², L. P. Alyeva², D. V. Bogatyrev²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenevsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

²Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital No. 1, Krasnoyarsk, Russia

Botulism is a serious infectious disease that has not lost its relevance today. Due to the widespread popularity of home canning, botulism is widespread everywhere, more often recorded in the form of sporadic cases and small (local) outbreaks. The paper presents a clinical case of a severe form of food botulism with the development of bulbar disorders and respiratory disorders in one of three patients united by one epidanamnesis. The complexity of differential diagnosis of botulism and the importance of timely diagnosis is emphasized.

Keyword: botulism, botulinum toxin, differential diagnosis, anti-botulinum serum, diagnostics tactics of treatment

Для цитирования: Мартынова Г.П., А.А. Андреева, Я.А. Богвилене, М.А. Строганова, Л.А.Иккес, А.В. Карасев, Л.П.Алыева, Д.В. Богатырев. Локальная вспышка пищевого ботулизма в г. Красноярске. Детские инфекции. 2023; 22(3):62-65. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-62-65

For citation: G.P. Martynova, A.A. Andreeva, Ya.A. Bogvilene, M.A. Stroganova, L.A. Ikkes, A.V. Karasev, L.P. Alyeva, D.V. Bogatyrev. Local outbreak of foodborne botulism in Krasnoyarsk. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):62-65. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-62-65

Информация об авторах:

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

Андреева Алена Александровна (A. Andreeva), к.м.н., заведующая отделением нейроинфекций, Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1; muzgdkb1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2973-5620>

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

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

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

Карасев Александр Валерьевич (A. Karasev), заведующий инфекционным стационаром, Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1; zavinf@kdkb1.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1747-3619>

Алыева Лариса Петровна (L. Alyeva), врач-невролог инфекционного стационара, Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1; zavinf@kdkb1.ru

Богатырев Дмитрий Викторович (D. Bogatyrev), заведующий отделением анестезиологии и реанимации для детей с инфекционной патологией, Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1; dm.victorovich@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-4584-9585>

Ботулизм — острое инфекционное заболевание, возникающее в результате употребления в пищу продуктов, содержащих нейротоксин *Clostridium botulinum*, характеризующееся парезами и параличами поперечнополосатой и гладкой мускулатуры в результате блокады токсинем выделения ацетилхолина в нервных синапсах, поражением центральной и вегетативной нервной системы, иногда сочетающееся с гастроинтестинальными симптомами в начальном периоде заболевания [1, 2]. Ботулизм относится к бактериальным пищевым токсикоинфекциям, в то же время более справедливо его рассматривать как нейро-

инфекцию, поскольку в клинической картине тяжелых форм заболевания на первый план выступают признаки поражения нервной системы с преобладанием офтальмоплегических, бульбарных и вегетативных нарушений [3, 4].

Эпидемиология ботулизма исключительно своеобразна и не укладывается в классические представления об эпидемиологии инфекционных болезней виду полиморфизма клинических проявлений, тяжести течения и особенностей распространения. *Clostridium botulinum* обнаружены на всех континентах, при этом уровень заболеваемости различен, что объясняется

особенностями питания населения, способами приготовления пищи и полнотой выявления и диагностики заболеваний [5, 6]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 300 случаев ботулизма, в последнем десятилетии отмечается рост заболеваемости и увеличение удельного веса неблагоприятных исходов. Согласно учетным формам Роспотребнадзора, в 2011 году в Российской Федерации зарегистрирован 91 случай ботулизма и 16 летальных исходов, в 2020 году — 112 случаев ботулизма и 7 летальных исходов, в 2021 году от ботулизма пострадало уже 148 человек, а удельный вес летальных исходов составил 14,9% (22 случая) [7, 8]. В среднем летальность от ботулизма в разных странах, в том числе и в России варьирует от 1,5 до 40% и более, основными причинами неблагоприятных исходов являются поздняя диагностика и развитие дыхательной недостаточности [9].

Согласно классификации ВОЗ, выделяют четыре клинические формы ботулизма: пищевой — возникающий в результате употребления в пищу продуктов, накопивших ботулинический токсин; раневой — в случае загрязнении почвой раны, в которой создаются условия для прорастания и последующего токсинообразования, попавших из почвы *Cl. botulinum*; ботулизм детского возраста, возникающий преимущественно у детей до 6 месяцев при инфицировании их *Cl. botulinum*, а также ботулизм неутонченной природы, когда установить связь между заболеванием и пищевым продуктом не удается [1].

Пищевое отравление как форма ботулизма составляет более 99% и развивается в случаях, когда пищевые продукты, содержащие споры *Cl. botulinum*, консервируют или неправильно хранят в анаэробных условиях, что обеспечивает их созревание, размножение и продукцию токсина, при этом продукты не изменяют ни вкуса, ни цвета, ни запаха. Домашние заготовки являются наиболее распространенной причиной пищевого отравления как формы ботулизма. Могут также регистрироваться редкие вспышки, связанные с употреблением коммерчески обработанных кустарным способом пищевых продуктов. Образование токсина в консервированных продуктах кустарного производства происходит неравномерно, в виде «очагов», приводя к избирательному поражению лиц, употребивших этот продукт [7, 10, 11].

Клиническая картина ботулизма отличается выраженным полиморфизмом, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими заболеваниями и приводит к ошибочному диагнозу, поздней госпитализации, развитию осложнений и неблагоприятных исходов [1, 6, 7].

В ноябре 2022 года в г. Красноярск зарегистрировано три случая пищевого ботулизма у 2 детей (7 и 11 лет) и подростка (18 лет), объединенные одним

эпидемиологическим анамнезом. Пациенты 12 и 18 лет — родные сестры, проживают в одной семье. В ходе проведения санитарно-эпидемиологического расследования установлено, что причиной отравления бактериальной этиологии послужило употребление в пищу пострадавшими готового продукта «Кукуруза сахарная вареная в вакуумной упаковке» (450 грамм), изготовитель «ЧП А.И.М-SHAMSHOD» (Республика Узбекистан), дата изготовления — 02.08.2022 год, срок годности — 01.08.2023 год. Поставки продукта осуществлялись в Красноярский край, Новосибирскую, Кемеровскую и Омские области, Алтайский край, Республику Хакасия, Республику Бурятия и Забайкальский край. По результатам проведенных лабораторных исследований в отобранных пробах кукурузы вакуумированной обнаружен ботулотоксин, отмечен характерный рост *Cl. botulinum* [12].

Все пациенты заболели в течение одного временного периода — 29.10.22—30.10.22 и имели одинаковый характер жалоб в виде нарастающей слабости, вялости, 1—2-кратной рвоты, двоения в глазах, нечеткости речи, поперхивания при глотании. В двух из трех случаев было заподозрено острое нарушение мозгового кровообращения, в связи с чем на догоспитальном этапе пациентам было проведено МСКТ головного мозга. Все три случая ботулизма характеризовались тяжелым течением, у одного ребенка 7 лет тяжесть заболевания нарастала в течение первых 5 дней с момента госпитализации, возникшие расстройства дыхания и бульбарный нарушения явились основанием для проведения искусственной вентиляции легких. Пациенты получали лечение в условиях отделения анестезиологии и реанимации, с назначением специфической терапии. С учетом действующих клинических рекомендаций, всем троим больным была однократно введена специфическая антитоксическая противоботулиническая сыворотка типа А 10 000 МЕ (2 мл) 1 доза, типа В 5000 МЕ (5,6 мл) 1 доза, типа Е 10 000 МЕ (5,6 мл) 1 доза [1].

В качестве **клинического примера** представляем случай тяжелой формы ботулизма у ребенка 7 лет. Получено информированное согласие.

Больной Б., 2022 года рождения (7 лет) обратился в приемное отделение инфекционного стационара КГБУЗ «КМДКБ №1» 30.10.2022 с жалобами на боль и першение в горле, затруднение при глотании, невнятную речь, двоение в глазах, шаткость походки, прогрессирующую вялость и слабость. Из анамнеза заболевания выяснено, что заболел ребенок 25.10.22 г., когда на фоне нормальной температуры начал подкашливать, появились боли в горле, обратились к участковому педиатру, экспресс мазок на COVID-19 — результат положительный, выставлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, легкая форма,

амбулаторно назначен арбидол внутрь и гриппферон капли в нос.

29.10.22 г. у мальчика появились жалобы на боли в животе, 2 раза разжиженный стул, родители самостоятельно давали смекту. Утром 30.10.22 г. (6 день болезни) появилось двоение в глазах, нечеткая речь, нарастала слабость, появилось поперхивание при попытке пить воду. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, заподозрен «вирусный энцефалит», исключалось развитие «острого нарушения мозгового кровообращения». Проведено МСКТ головного мозга — патологии не выявлено. Госпитализирован в инфекционный стационар. При сборе эпидемиологического анамнеза было установлено, что 28.10.2022 года мальчик употреблял в пищу кукурузу из вакуумной упаковки, купленной в одном из супермаркетов (другие члены семьи данный продукт не употребляли). Другие консервы, а также копчености, рыбу, продукты домашнего консервирования мальчик не употреблял, травмы головы, повышенные нагрузки, случайное употребление психоактивных веществ и лекарственных препаратов родители отрицали, за пределы города не выезжал, животных в доме нет. Рос и развивался нормально. Привит по возрасту. Редко болеет ОРВИ, на диспансерном учете не состоит.

На момент осмотра в приемном отделении состояние ребенка тяжелое, за счет острой церебральной недостаточности: сознание ясное, обращенную речь понимает, речь тихая, замедленная, слабomodулированная, гнусавость, выражен бульбарный синдром, «поперхивается жидкой и твердой пищей». Катаральных явлений нет, температура тела нормальная. Кожные покровы умеренно бледные, сыпи нет. Периферический кровоток не нарушен, артериальное давление в норме. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована, без наложений. Самостоятельное дыхание адекватное. Одышки нет. В легких дыхание везикулярное, проводится с двух сторон одинаково, хрипов нет. Сердечные тоны громкие ритмичные. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, перистальтика выслушивается, печень и селезенка не увеличены, стула не было в течение суток, мочился удовлетворительно. Неврологический статус: сознание ясное, двусторонний мидриаз, зрачки $D = S = 5$ мм, фотореакция отсутствует. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы вызываются. Парезов и параличей конечностей нет. Менингеальных знаков нет. По тяжести состояния мальчик госпитализирован в отделение реанимации, начата инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, назначен цефтриаксон внутривенно, интерферон-альфа (Виферон) ректальные суппозитории 500 тыс. МЕ x 2 раза в день.

При лабораторном исследовании в общем и биохимическом анализах крови признаков воспаления у

пациента не выявлено. Рентгенография органов грудной клетки — без патологии. С диагностической целью проведена люмбальная пункция — ликворологических изменений нет, ПЦР ликвора на группу герпесвирусов, энтеровирусы — отрицательно. ПЦР мазка из носоглотки на РНК COVID-19 — результат отрицателен.

31.10.22 г. (третий день госпитализации) на основании клинико-anamnestических данных, результатов лабораторного исследования, с учетом эпидемиологического анамнеза выставлен диагноз: Пищевой ботулизм, тяжелая офтальмопаралитическая форма. 31.10.22 г. у ребенка взят на исследование биологический материал (кровь, моча и кал) для проведения биологической пробы и серологических реакций. Одновременно начата специфическая терапия антитоксической противоботулинической сывороткой типа А 10 000 МЕ (2 мл) 1 доза, типа В 5000 МЕ (5,6 мл) 1 доза, типа Е 10 000 МЕ (5,6 мл) 1 доза. Несмотря на обнаружение лабораторией Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю ботулотоксина в отобранных пробах кукурузы вакуумированной, при исследовании биологического материала в сыворотке крови и фекалиях пациента ботулотоксин типов А, В, С, Е, F не обнаружен.

На фоне проводимой терапии в динамике 01.11.22 г.—02.11.22 г. состояние пациента продолжало ухудшаться за счет нарастания неврологической симптоматики в виде появления птоза, прогрессирования бульбарного синдрома, диффузной мышечной гипотонии, появления дыхательных расстройств, связанных со снижением экскурсии мышц грудной клетки. В связи с чем 02.11.2022 года ребенок был переведен на АИВЛ, которая продолжалась до 09.11.2022 года. В лечении добавлен второй антибиотик метронидазол, начата нейрометаболическая терапия — цитофлавин, глиатилин.

Учитывая выраженную тяжесть состояния, проведена телемедицинская консультация со специалистами ФГБОУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» г. Санкт-Петербург, согласован клинический диагноз и тактика ведения пациента.

На фоне комплексной терапии положительная динамика была достигнута только через неделю: с 09.11.22 г. самостоятельное дыхание стало адекватным, купированы проявления гиповентиляции и ребенок был экстубирован. В течение следующих 5 дней регрессировал бульбарный синдром, восстановилось глотание, появилась связная звонкая речь, восстановились фотореакции. Дальнейшая нейрометаболическая терапия пациенту была продолжена уже в отделении нейроинфекций (глиатилин, цитофлавин, церебролизин), по результатам которой состояние ребенка значительно улучшилось. Отсутствовали бульбарные нарушения, выросла мышечная сила, при этом сохранялась быстрая утомляемость и эпизодиче-

ская диплопия при зрительной нагрузке. К моменту выписки (29 день госпитализации): когнитивные функции сохранены, глазодвигательных, координаторных нарушений, парезов и параличей нет. Даны рекомендации по продолжению восстановительного этапа лечения по месту жительства.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики ботулизма на ранней стадии болезни, что обусловлено полиморфизмом клинических проявлений и схожестью с рядом заболеваний, протекающих с аналогичной симптоматикой. При этом необходимо подчеркнуть, что ранняя диагностика ботулизма с учетом данных эпидемиологического анамнеза является залогом благоприятного исхода даже тяжелых форм ботулизма.

Литература/References:

1. Клинические рекомендации. Ботулизм у детей. 2021–2022–2023 (09.11.2021). Утверждены Минздравом РФ. URL: <https://dtkb6.ru/wp-content/uploads/2022/08/ботулизм-у-детей.-2021г..pdf> [Clinical guidelines. Botulism in children. 2021–2022–2023 (09.11.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]
2. Ботулизм у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия и профилактика). Пособие для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург; 2007: 31. [Skripchenko N.V., ed. Botulism in children (epidemiology, etiology, diagnosis, clinic, therapy and prevention). Handbook for doctors. St. Petersburg; 2007:31. (In Russ.)]
3. Клиническое руководство по инфекционным болезням. 2-е изд. / ред. А.В. Горелов. Москва: Медконгресс; 2022:472. [Gorelov A.V., ed. Clinical guide to infectious diseases. 2nd ed. Moscow: Medkongress; 2022:472. (In Russ.)]
4. Rosow L.K., Strober J.B. Infant botulism: review and clinical update. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52(5):487–92. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.006>
5. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. К вопросу о дифференциальной диагностике ботулизма у детей. *Детская медицина Северо-Запада.* 2011; 2(1):31–34. [Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. To a question on differential diagnostics of botulism in children. *Children's Medicine of the North-West.* 2011; 2(1):31–34. (In Russ.)]
6. Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Булова С.В. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма. *Архив внутренней медицины.* 2019; 9(4):253–259. [Nikiforov V.V., Tomilin Yu.N., Chernobrovkina T.Y., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. The difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019; 9(4):253–259. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259>]
7. Никифоров В.В. Ботулизм. В кн.: Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018:558–568. [Nikiforov V.V. Botulism. In: Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., eds. *Infectious diseases: national leadership.* Moscow: GEOTAR-media; 2018:558–568. (In Russ.)]
8. ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора: [сайт]. URL: <https://fcgie.ru/feed.html> (дата обращения: 24.06.2023). [Federal State Budgetary Institution of Federal State Budgetary Institution of Rospotrebnadzor: [website]. (In Russ.)]
9. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г., Кимирилов А.А. Ботулизм в Астраханской области: ретроспективное исследование. *Детские инфекции.* 2022; 21(1):33–40. [Kharchenko G.A., Kimirilova O.G., Kimirilov A.A. Botulism in the Astrakhan region: a retrospective study. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2022; 21(1):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-21-1-33-40>]
10. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis.* 2005 Oct 15; 41(8):1167–1173. <https://doi.org/10.1086/444507>
11. Caya J.G., Agni R., Miller J.E. Clostridium botulinum and the clinical laboratorian: a detailed review of botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Jun; 128(6):653–662. <https://doi.org/10.5858/2004-128-653-CBATCL>
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2022 году: Государственный доклад / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю. Красноярск; 2023. URL: <https://24.rospotrebnadzor.ru/s/24/files/documents/regional/GosDoklad/163163.pdf> (дата обращения: 24.06.2023). [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Krasnoyarsk Territory in 2022: State report / Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Krasnoyarsk Territory. Krasnoyarsk; 2023. [Cited 2023 June 24]. Available from: <https://24.rospotrebnadzor.ru/s/24/files/documents/regional/GosDoklad/163185> (In Russ.)]

Статья поступила 29.06..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

Случай висцерального лейшманиоза, завезенного из Армении

А. Л. РОССИНА¹, С. Б. ЧУЕЛОВ¹, Н. В. КОНДРАТЕНКО², Е. В. ЦЕЛОВАЛЬНИКОВА²,
А. В. ТЕБЕНЬКОВ², С. В. КОЛЯГИНА², Н. А. СОКОЛОВА^{1,3}, Н. В. НЕПОКУЛЬЧИЦКАЯ³

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

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

³Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

Актуальность проблемы висцерального лейшманиоза обусловлена тяжестью клинических проявлений, а также необходимостью незамедлительного проведения этиотропной терапии. Целью работы является обобщение имеющихся в литературе данных, касающихся эпидемиологической ситуации по висцеральному лейшманиозу в Республике Армения, с учетом возможности появления завозных случаев на территории РФ. Материалы и методы: проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 10 лет, в том числе, Интернет-ресурсов и приведено собственное клиническое наблюдение за ребенком с завезенным из Армении висцеральным лейшманиозом, протекавшим с рецидивом. Заключение. Висцеральный лейшманиоз является эндемичным для Закавказья, в т.ч. для Республики Армения, заболеванием. Лица, посещавшие территории высокого риска заражения с развившимся характерным симптомокомплексом, включающим лихорадку, гепатоспленомегалию, панцитопению, подлежат обследованию на висцеральный лейшманиоз. После проведенного лечения необходимо осуществлять динамическое наблюдение.

Ключевые слова: висцеральный лейшманиоз, Армения, Россия, рецидив, дети

A case of visceral leishmaniasis imported from Armenia

A. L. Rossina¹, S. B. Chuelov¹, N. V. Kondratenko², E. V. Tselovalnikova², A. V. Tebenkov²,
S. V. Kolyagina², N. A. Sokolova^{1,3}, N. V. Nepokulchitskaya³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

³Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of the Moscow city, Russia

The relevance of the problem of visceral leishmaniasis is due to the severity of clinical manifestations, as well as the need for immediate etiotropic therapy. The aim of the work is to summarize the data available in the literature regarding the epidemiological situation of visceral leishmaniasis in the Republic of Armenia, taking into account the possibility of imported cases in the territory of the Russian Federation. Materials and methods: a review of domestic and foreign literature over the past 10 years, including Internet resources, was carried out and our own clinical observation of a child with relapsed visceral leishmaniasis imported from Armenia was presented. Conclusion. Visceral leishmaniasis is endemic for Transcaucasia, incl. for the Republic of Armenia, disease. Persons who have visited areas of high risk of infection with developed characteristic symptom complex, including fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, are subject to examination for visceral leishmaniasis. After the treatment, it is necessary to carry out dynamic monitoring.

Keywords: visceral leishmaniasis, Armenia, Russia, relapse, children

Для цитирования: Россина А.Л., Чуелов С.Б., Кондратенко Н.В., Целовальникова Е.В., Тебенков А.В., Колягина С.В., Соколова Н.А., Непокучицкая Н.В. Случай висцерального лейшманиоза, завезенного из Армении. Детские инфекции. 2023; 22(3):66-70. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-66-70

For citation: Rossina A.L., Chuelov S.B., Kondratenko N.V., Tselovalnikova E.V., Tebenkov A.V., Kolyagina S.V., Sokolova N.A., Nepokulchitskaya N.V. A case of visceral leishmaniasis imported from Armenia. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):66-70. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-66-70

Информация об авторах:

Россина Анна Львовна (A. Rossina), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; gosann@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5914-8427>

Чуелов Сергей Борисович (S. Chuelov), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; chuelovsb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6737-4184>

Кондратенко Наталья Владимировна (N. Kondratenko), клинический фармаколог ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского ДЗМ; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6137-2359>

Целовальникова Екатерина Вячеславовна (E. Tselovalnikova), врач-инфекционист ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; kalya6872008@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-0107-2181>

Тебенков Александр Валентинович (A. Tebenkov), заместитель главного врача по инфекционным заболеваниям ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; tebenkov-70@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2276-4592>

Колягина Светлана Валерьевна (S. Kolyagina), заведующая инфекционным отделением №7 ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; svkolagina@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-1620-5808>

Соколова Наталья Александровна (N. Sokolova), к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО; врач клинической лабораторной диагностики, Морозовская ДГКБ ДЗМ; sokolova.nat@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-6004-3726>

Непокучицкая Наталья Вадимовна (N. Nepokulchitskaya), к.м.н., врач-гематолог, Морозовская ДГКБ ДЗМ; <https://orcid.org/0009-0002-6004-3726>

Висцеральный лейшманиоз (ВЛ) — системное протозойное заболевание, протекающее с поражением системы мононуклеарных фагоцитов и костного мозга. Передается с укусами зараженных москитов, реже парентеральным механизмом [1]. По данным ВОЗ, в мире ежегодно возникает от 50 000

до 90 000 новых случаев ВЛ, большинство из которых приходится на Бразилию, Восточную Африку и Индию [2].

Целью работы является обобщение имеющихся в литературе данных, касающихся эпидемиологической ситуации по висцеральному лейшманиозу в Республи-

ке Армения, с учетом возможного завоза на территорию РФ и описание собственного клинического наблюдения ребенка с висцеральным лейшманиозом.

Материалы и методы. Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 10 лет, в том числе Интернет-ресурсов и приведено собственное клиническое наблюдение за ребенком с завезенным из Армении висцеральным лейшманиозом.

Висцеральный лейшманиоз эндемичен для Закавказского региона (Южного Кавказа), в т.ч. — Армении. Республика Армения расположена на северо-востоке Армянского нагорья, на значительном протяжении окружена хребтами Малого Кавказа и рекой Аракс. С 1828 года находилась в состав Российской империи, а затем (до 1991 года) — СССР. На территории Армении в целом имеются благоприятные условия для обитания москитов — переносчиков кожного и висцерального лейшманиоза. В Закавказье возбудителем ВЛ является *Leishmania infantum*, а переносчиками москиты рода *Phlebotomus*. Основным резервуаром ВЛ в Армении являются представители семейства псовых: собаки, лисы, шакалы, волки. Заразный сезон начинается в апреле с появлением москитов и заканчивается в сентябре-октябре, а наибольшее количество случаев ВЛ в соответствии с продолжительностью инкубационного периода регистрируется с декабря по март [3, 4, 5].

ВЛ впервые зарегистрирован на Южном Кавказе (современные Грузия, Армения и Азербайджан) в 1912—13 г., в том числе у девочки из Еревана. Сообщение о втором случае ВЛ в Армении у 6-летней девочки было сделано в 1925 г. С 1926 по 1969 г. в Армении было зарегистрировано 919 случаев ВЛ в 62 селах из 16 районов республики; наиболее активным очагом инвазии был Ереван (81,1% случаев). С середины 1950-х и в 1960-е годы количество случаев ВЛ в СССР значительно сократилось в результате осуществления мероприятий по отлову бродячих собак, а также проведения кампании по борьбе с малярией, приведшей к значительному сокращению популяции москитов. Так, с 1954 по 1969 год число случаев ВЛ в Армении постоянно уменьшалось (в 1953 г., 1954 г., 1955 г. — 73, 50, 39 случаев, соответственно; в 1964 г. — два случая; в 1967—1969 гг. по одному случаю в год). С 1969 по 1999 гг. ВЛ в Армении не регистрировался. ВЛ вернулся в Армению в 1999 году: с 1999 по 2016 год выявлено 116 аутохтонных и 99 завозных случаев из Нагорного Карабаха. Местные случаи ВЛ зарегистрированы в 8 из 11 областей Армении, в основном в северных областях Лори (19%), Тавуш (23%), в южной области Сюник (29%) и в Ереване (22%) [3].

Среди 116 пациентов с аутохтонным ВЛ в Армении было 43 (37,1%) женщины и 73 (62,9%) мужчины.

Распределение по возрасту среди этих пациентов было следующим: 86 (74,1%) детей до 3 лет, 26 (22,4%) детей в возрасте от 3 до 10 лет и 4 (3,4%) взрослых в возрасте 21, 24, 51 и 54 лет. Основными клиническими симптомами были общая слабость (100%), бледность (100%), спленомегалия (100%), гепатомегалия (98%), лихорадка (94%), лимфаденопатия (86%), геморрагическая сыпь (22%), кровотечения (22%), нарушение сна (20%) и нарушение сознания (14%). Со стороны лабораторных тестов при поступлении отмечались анемия (у 100% больных; среднее значение гемоглобина 71,68 г/л), лейкопения (у 70%; среднее значение $2,82 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (у 82%; среднее значение 74×10^9 /л). Препараты пентавалентной сурьмы (Глюкантим) получали 95% больных, амфотерицин В — 5% [3].

Текущая тенденция увеличения количества ВЛ наблюдается в разных странах Южного Кавказа, особенно в Грузии и Азербайджане. В последние два десятилетия число ежегодно выявляемых случаев ВЛ в Грузии стабильно остается высоким и колеблется от 122 до 189. В Азербайджане ежегодно регистрируется от 60 до 110 случаев ВЛ [5, 6]. Вероятно, истинная заболеваемость занижена, особенно в Армении и Азербайджане из-за низкой осведомленности местного населения и медицинских работников [3].

Причинами повторного появления ВЛ в странах Закавказья являются сохраняющиеся сельские очаги (например, в приграничных регионах), рост популяции резервуарных диких животных, таких как лисы и шакалы, изменение климата, увеличение численности переносчиков, рост миграционных потоков, отсутствие мер надзора и контроля, в том числе за зараженными собаками [3].

Известно, что ВЛ на территории Российской Федерации представлен преимущественно завозными случаями, которые составляют более 90 % зарегистрированного ВЛ. Армения является одной из стран, из которой на территорию РФ попадают инвазированные лейшманиями лица. Учитывая это, представляет интерес наблюдавшийся в нашей клинике пациент с завозным ВЛ, посещавший Армению. Получено информированное согласие. Публикация подобных наблюдений, по нашему мнению, способствует накоплению знаний и формированию настороженности медицинского сообщества в отношении диагностики и лечения данного опасного заболевания [7].

Клиническое наблюдение. Ребенок 10 месяцев заболел 08.02.23, когда повысилась температура тела до $39,0^{\circ}\text{C}$. Фебрильная лихорадка с ознобами и слабость сохранялась в последующие дни. 18.02.2023 температура тела повысилась до $40,0^{\circ}\text{C}$, отмечалась рвота. В клиническом анализе крови, выполненном амбулаторно, гемоглобин составил 66 г/л, лейкоциты — 4×10^9 /л, лимфоциты — 78%; СОЭ ускорена до

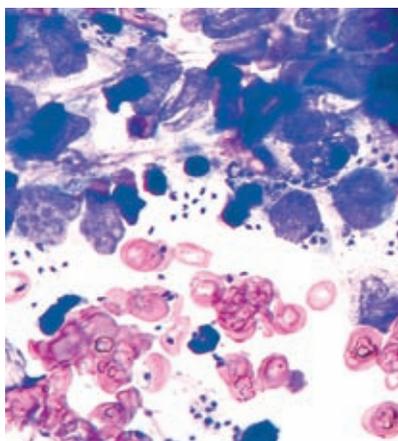


Рисунок 1. Микрофотография препарата пунктата костного мозга, содержащая лейшманий. Окраска по Романовско-Гимзе

Figure 1. Microphotograph of a bone marrow punctate preparation containing leishmania. Romanovsky-Giemsa staining

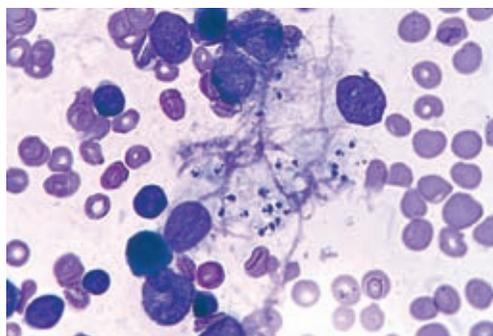


Рисунок 2. Микрофотография препарата пунктата костного мозга, содержащая внутриклеточно расположенных лейшманий. Окраска по Романовскому-Гимзе

Figure 2. Microphotograph of a bone marrow punctate preparation containing intracellularly located Leishmania. Romanovsky-Giemsa staining

49 мм/ч. В этот же день мальчик был госпитализирован в ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского г. Москвы.

Из анамнеза известно, что ребенок рос и развивался по возрасту, наследственность, со слов матери, не отягощена, ранее перенес ОРВИ, профилактические прививки по возрасту. В июле-августе 2022 года мальчик находился в Тавушской области Армении, где подвергался укусам насекомых.

При поступлении общее состояние тяжелое, вялый, аппетит снижен. Кожные покровы бледные, чистые, ЧДД 44 в минуту, дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧСС 146 в минуту, тоны сердца звучные, ритм правильный, живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 2–3 см, селезенка — на 6 см, стул оформленный, диурез не нарушен, менингеальных знаков и очаговой симптоматики нет.

В клиническом анализе крови гемоглобин 67 г/л, эритроциты $3,17 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $155 \times 10^9/л$ (минимальное значение — 91), лейкоциты $4,83 \times 10^9/л$ (минимальное значение — 3,17), нейтрофилы палочкоядерные 1%, нейтрофилы сегментоядерные 12% (минимальное абсолютное количество нейтрофилов составило $0,17 \times 10^3/мкл$), лимфоциты 80%, моноциты 7%, СОЭ 27 мм/ч. В биохимическом анализе крови общий белок 62 г/л (минимальное значение — 61), альбумин 36 г/л (минимальное значение — 30), АлАТ 30 Ед/л, АсАТ 46 (повышалась до 61) Ед/л, билирубин общий 11,8 мкмоль/л. С-реактивный белок 75,3 мг/л, прокальцитонин 0,79 нг/мл, Ig класса G (IgG) 12,95 г/л. Коагулограмма: протромбиновое время 13,3 с, АЧТВ 26,1 с, МНО 1,22, концентрация протромбина 80%, тромбиновое время 12,4 с, концентрация фибриногена 4,37 г/л, D-димеры 41971 нг/мл. Реакция Кумбса непрямая отрицательная.

Экспресс-тесты на антигены SARS-CoV-2, вирусов гриппа А и В, ПЦР РНК SARS-CoV-2 — отрицательные. ДНК EBV в крови обнаружена (++)

Проведено УЗИ органов брюшной полости: эхографические признаки незначительной гепатомегалии, выраженной спленомегалии без изменений эхоструктуры паренхимы.

В ходе пребывания в стационаре у больного сохранялись симптомы интоксикации, фебрильная лихорадка, панцитопения. Проводилась антибактериальная (ампициллин + сульбактам, меропенем), антимикотическая терапия (флуконазол), трансфузия эритроцитарной массы, далтепарин натрия.

Ребенку для исключения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани, а также с учетом эпидемиологического анамнеза 21.02.23 проведена костномозговая пункция. Морфология пунктата оценивалась в Централизованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Заключение: обнаружены внутриклеточно расположенные в фагоцитах и внеклеточно лежащие амастиготы (безжгутиковые формы) лейшманий (рис. 1).

С учетом эпидемиологических, клинических, лабораторно-инструментальных данных диагностирован висцеральный лейшманиоз. Этиотропная терапия висцерального лейшманиоза проводилась амфотерицином В липидным комплексом (амфолипом) из расчета 5 мг/кг/сутки внутривенно капельно в течение 7 дней (22.02.2023–28.02.2023 года). Лихорадка купировалась на 6-й день противопаразитарной терапии, состояние ребенка улучшилось, стал активен. 28.02.23 с учетом поражения костного мозга, выраженности панцитопении, по согласованию с гематологом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проведено введение стимулятора гемопоэза филграстима 5 мкг/кг подкожно однократно.

В клиническом анализе крови от 03.03.2023 года гемоглобин 91,6 г/л, тромбоциты 266×10^9 /л, лейкоциты $7,42 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 46,8% (абсолютное количество нейтрофилов $3,47 \times 10^3$ /мкл). В биохимическом анализе крови общий белок 68,2 г/л, альбумин 36 г/л, АлАТ 94 Ед/л, АсАТ 58 Ед/л, билирубин общий 11,8 мкмоль/л. С-реактивный белок 6,6 мг/л, прокальцитонин 0,13 нг/мл. Коагулограмма: протромбиновое время 12,7 с, АЧТВ 52,8 с, МНО 1,16, концентрация протромбина 85%, тромбиновое время 16,2 с, концентрация фибриногена 2,01 г/л, D-димеры 1341 нг/мл. Температура тела нормальная, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка — на 5 см. Ребенок был выписан из стационара с улучшением клинического состояния и лабораторных показателей.

Однако 12 июня 2023 года (возраст 1 год 2 месяца) у больного вновь повысилась температура тела до $37,5^\circ\text{C}$, отмечалась вялость, бледность кожи. Родители ребенка доставили его в ДГКБ №9 им Г.Н. Сперанского г. Москвы.

При поступлении температура тела составила $37,3^\circ\text{C}$, вялый, кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, печень пальпировалась на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка — на 6 см. В клиническом анализе крови гемоглобин составил 75,8 г/л, эритроциты $2,93 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты $206,8 \times 10^9$ /л, лейкоциты $6,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы палочкоядерные 1%, нейтрофилы сегментоядерные 16% (абсолютное количество нейтрофилов $0,8 \times 10^3$ /мкл), лимфоциты 72%, моноциты 11%, СОЭ — 44 мм/ч. В биохимическом анализе крови содержание общего белка составило 74 г/л, альбумина 38 г/л, АлАТ 37 Ед/л, АсАТ 53 Ед/л, билирубина общего 13,9 мкмоль/л, конъюгированного — 3,9 мкмоль/л, С-реактивного белка 41,7 мг/л. Коагулограмма: концентрация протромбина 67%, фибриногена 3,22 г/л. УЗИ органов брюшной полости: признаки выраженной гепатоспленомегалии.

Больному повторно выполнена костномозговая пункция. Заключение: обнаружены внутриклеточно расположенные в фагоцитах амастиготы лейшманий (рис. 2); по сравнению с первичным исследованием, количество лейшманий уменьшилось; отсутствовали внеклеточно расположенные амастиготы лейшманий.

С учетом клинических, лабораторно-инструментальных данных нами диагностирован рецидив висцерального лейшманиоза. В ходе пребывания в стационаре больной фебрильно лихорадил (до $38,7^\circ\text{C}$). Возник вопрос о том, как лечить больного, так как имеется недостаточно данных для формулирования точных рекомендаций по повторному лечению пациентов с рецидивами. Считается, что больным можно проводить лечение альтернативным препаратом, применявшимся ранее препаратом в более высоких до-

зах или в течение более длительного периода, либо с применением комбинации препаратов [8]. С учетом доступности препаратов в Российской Федерации нами планировалось повторное лечение ребенка липосомальным амфотерицином В, но родителями было принято решение проводить дальнейшую терапию в Армении.

Заключение

Таким образом, нами наблюдался мальчик первого года жизни, постоянно проживающий в Москве, однако выезжавший в Армению летом 2022 года (июль-август), после чего спустя полгода в феврале 2023 года у него появилась лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения, т.е. типичные для ВЛ симптомы. Эпидемиологические данные, в том числе инкубационный период полностью укладывались в характерный для ВЛ симптомокомплекс. Для исключения тяжелой гематологической патологии, требующей специфической терапии, и подтверждения диагноза ВЛ была проведена костномозговая пункция. В пунктате костного мозга обнаружены амастиготы лейшманий, что позволило поставить окончательный диагноз ВЛ. В соответствии с современными представлениями, лечение ВЛ должно проводиться препаратами амфотерицина В, причем безусловное предпочтение следует отдавать липидассоциированным формам последнего [8, 9]. Курс терапии липосомальным амфотерицином В (Амфолипом) у нашего пациента сопровождался исчезновением лихорадки, улучшением общего состояния ребенка, а также тенденцией к нормализации гематологических показателей. Как известно, полное восстановление клинико-лабораторных показателей в ходе успешного лечения требует времени и происходит в течение примерно 6 и более месяцев [8, 9].

Однако в данном случае у ребенка отмечено возникновение рецидива висцерального лейшманиоза. Как известно, рецидив — это возобновление клинической симптоматики в сочетании с паразитологическим подтверждением. Может возникать в первые 6–12 месяцев после завершения курса лечения, иногда позже [8]. Частота рецидивов висцерального лейшманиоза оценивается в 1,4%–15%. Предикторами развития рецидива, по разным данным, являются позитивный ВИЧ-статус пациента и наличие других иммунодефицитов, сопутствующий туберкулез, возраст < 1 года (или < 5 лет) и > 45 лет, персистирующая спленомегалия (уменьшение размеров селезенки < 0,5 см/день), недоедание, отек нижних конечностей, вторичная пневмония, уровень гемоглобина < 60 г/л, тромбоцитопения, задержка в постановке диагноза более 90 дней или, наоборот, небольшие сроки от дебюта симптоматики до начала лечения, короткие схемы терапии и др. Снижение эффективности лечения может быть также связано с ростом лекарствен-

ной устойчивости лейшманий [10, 11, 12, 13]. Из представленных возможных факторов риска у нашего пациента подходил возраст и персистирующая спленомегалия.

Очевидно, что требуется разработка более эффективных препаратов для лечения больных висцеральным лейшманиозом и его рецидивами, а также схем ведения, уточняющих продолжительность наблюдения, кратность и объем проводимых обследований.

Российским врачам следует помнить о существовании такого заболевания, как ВЛ, который не только поражает лиц, приезжающих из эндемичных районов, в т.ч. — ближнего зарубежья, но и встречается на территории России [14].

Литература/References:

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей. Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2016:640. [Human parasitic diseases (protozoa and helminthiasis): A guide for doctors. Under. ed. V.P. Sergieva, Yu.V. Lobzina, S.S. Kozlova. St. Petersburg: ООО «Izdatel'stvo Foliant», 2016:640. (In Russ.)]
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
3. Sukiasyan A., Keshishyan A., Manukyan D. et al. Re-Emerging foci of visceral leishmaniasis in Armenia — First molecular diagnosis of clinical samples. *Parasitology*. 2019; 146:1—8. DOI:10.1017/S0031182019000064.
4. Kuhls K., Moskalenko O., Sukiasyan A. et al. Microsatellite based molecular epidemiology of *Leishmania infantum* from re-emerging foci of visceral leishmaniasis in Armenia and pilot risk assessment by ecological niche modeling. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15: e0009288. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009288.
5. Alvar J., Velez I.D., Bern C. et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e35671.
6. Strelkova M.V., Ponirovsky E.N., Morozov E.N. et al. A narrative review of visceral leishmaniasis in Armenia, Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan, the Crimean Peninsula and Southern Russia. *Parasites & Vectors*. 2015; 8: 330.
7. Понировский Е.Н., Стрелкова М.В., Завойкин В.Д. и др. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозу в Российской Федерации: первые достоверные случаи передачи. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2015; 3: 2—7. [Ponirovsky E.N., Strelkova M.V., Zavoykin V.D. and others. Epidemiological situation of leishmaniasis in the Russian Federation: the first reliable cases of transmission. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2015; 3:2—7. (In Russ.)]
8. Руководство по ведению случаев и эпиднадзору за лейшманиозами в европейском регионе ВОЗ. Всемирная организация здравоохранения, 2018 г. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342531/9789289053150-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y] [Guidelines for case management and surveillance of leishmaniasis in the WHO European Region. World Health Organization, 2018. (In Russ.)]
9. Aronson N., Herwaldt B.L., Libman M. et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin. Infect. Dis*. 2016; 63(12):1539—1557. doi: 10.1093/cid/ciw742.
10. Burza S., Sinha P.K., Mahajan R. et al. Risk factors for visceral leishmaniasis relapse in immunocompetent patients following treatment with 20 mg/kg liposomal amphotericin B (Ambisome) in Bihar, India. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2014. 8(1): e2536. doi: 10.1371/journal.pntd.0002536.
11. Kajaia M., Morse D.L., Kamkamidze G. et al. Risk factors for relapse of visceral leishmaniasis in Georgia. *Trop. Med. Int. Health*. 2011. 16(2):186—92. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02694.x.
12. Naylor-Leyland G., Collin S.M., Gatluak F. et al. The increasing incidence of visceral leishmaniasis relapse in South Sudan: A retrospective analysis of field patient data from 2001—2018. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2022. 16(8):e0010696. doi: 10.1371/journal.pntd.0010696.
13. Simão J.C., Victória C., Fortaleza C.M.C.B. Predictors of relapse of visceral leishmaniasis in inner São Paulo State, Brazil. *Int. J. Infect. Dis*. 2020. 95:44—49. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.028.
14. Лебедева Т.М., Чуелов С.Б., Сайфуллин М.А., Россина А.Л., Зверева Н.Н., Пылаева Е.Ю., Волкова Г.И., Иванова Ю.Н., Крюкова Л.В., Лицев А.А., Карань Л.С. Аутохтонный висцеральный лейшманиоз в Российской Федерации и роль полимеразной цепной реакции как альтернативного метода диагностики. Детские инфекции. 2022. 21(4):43—48. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-43-48> [Lebedeva T.M., Chuelov S.B., Sayfullin M.A., Rossina A.L., Zvereva N.N., Pylaeva E.Y., Volkova G.I., Ivanova Yu.N., Kryukova L.V., Litsev A.A., Karan L.S. Autochthonous visceral leishmaniasis in the Russian Federation and the role of polymerase chain reaction as an alternative diagnostic method. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022;21(4):43—48. (In Russ.)]

Статья поступила 07.09.2023

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

Главная задача — здоровье детей (к юбилею профессора В.Н. Тимченко)

Т. М. ЧЕРНОВА, К.М.Н., ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА М.Г. ДАНИЛЕВИЧА
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет



22 августа мы отметили юбилей доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Владимира Николаевича Тимченко — одного из авторитетных специалистов в области инфекционных болезней в Российской Федерации. Человека, который открыл мне путь в профессии, поверил в новоиспеченную выпускницу ВУЗа и предложил продолжить обучение в аспирантуре под его руководством.

Вся профессиональная деятельность Владимира Николаевича тесно связана с Ленинградским педиатрическим медицинским институтом (в настоящее время СПбГПМУ). После окончания института с отличием в 1978 г., обучения в клинической ординатуре и в очной аспирантуре на кафедре инфекционных болезней у детей в 1983 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Функциональная активность коры надпочечников и половых желез у мальчиков, больных эпидемическим паротитом» и начал работать в должности ассистента, а затем доцента этой же кафедры. После блестящей защиты в 1996 г. докторской диссертации на тему: «Клинико-патогенетические аспекты воздушно-капельных инфекций у детей (коклюша, эпидемического паротита, скарлатины)» с 1997 г. В.Н. Тимченко возглавляет кафедру инфекционных болезней у де-

тей имени профессора М.Г. Данилевича СПбГПМУ, где трудится и сегодня.

Владимир Николаевич Тимченко — это, бесспорно, имя в науке. Медицинская общественность хорошо знает его как талантливого ученого, блестящего клинициста, замечательного педагога, прекрасного организатора, внесшего значительный вклад в отечественную инфектологию. В.Н. Тимченко является идейным вдохновителем и инициатором многих научных начинаний. Под его руководством были всесторонне освещены с научной и практической точки зрения вопросы эволюции инфекционных болезней у детей, особенностей клиники и течения инфекционных болезней у детей различного возраста, диагностики и лечения ряда респираторных и кишечных инфекций, «классических» детских капельных инфекций, герпесвирусных инфекций, ВИЧ-инфекции, COVID-19, защищено более десятка докторских и кандидатских диссертаций, опубликовано свыше 380 научных трудов. Широко известны и популярны как среди студентов, ординаторов и аспирантов, так и среди практикующих врачей различных специальностей учебник «Инфекционные болезни у детей», руководства по инфекционным болезням («Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача», «Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача», «Эволюция стрептококковой инфекции», «Болезни цивилизации (корь, вэб-мононуклеоз) в практике педиатра», «ВИЧ-инфекция на рубеже веков»), справочники («Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций», «Паразитарные инвазии в практике детского врача», «Экзантемы у детей») и монографии («Эволюция коклюшной инфекции у детей», «Эпидемический паротит», «Все о детских прививках», «Профилактические прививки детям. Детские врачи и родители — «за»! Кто — «против»?»). Профессор Тимченко В.Н. является соавтором более 50 методических рекомендаций и учебно-методических пособий как по актуальным вопросам инфектологии, так и подготовки специалистов в области инфекционных болезней.

Более 40 лет Владимир Николаевич отдал преподавательской деятельности, передавая свой богатый

клинический опыт студентам педиатрического и лечебного факультетов, интернам и ординаторам. При этом он всегда подчеркивает, что для формирования компетентного врача, способного самостоятельно быстро и грамотно принимать решения, необходимы не только знания классических основ дисциплины «Инфекционные болезни», но и ежедневная практическая работа студентов «у постели больного». Возглавляемая им в течение 26 лет кафедра воспитала замечательную плеяду талантливых ученых и клиницистов, врачей первичного звена и руководителей здравоохранения.

Свою плодотворную научную-исследовательскую и преподавательскую деятельность профессор В.Н. Тимченко вот уже на протяжении 45 лет совмещает с практической деятельностью. Будучи ассистентом, затем доцентом кафедры детских инфекций Владимир Николаевич помог сотням маленьких пациентов в Детской инфекционной больнице №3, где осуществлял лечебно-консультативную работу в 1983—1997 гг. Являясь высококвалифицированным специалистом по инфекционным болезням с 1997 г. оказывает лечебно-консультативную помощь детям в клинике СПбГПМУ, учреждениях здравоохранения г. Санкт-Петербурга, Ленинградской области и других регионов. За заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу в 2005 г. награжден Почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации».

Много времени и сил В. Н. Тимченко отдает общественной работе: с 1977 г. по 1984 г. был председателем профкома студентов института, членом Президиума Ленинградского областного комитета медицинских работников, с 1984 г. работал замес-

тителем, а затем бессменным деканом педиатрического факультета нашего ВУЗа. В течение 28 лет Владимир Николаевич исполнял обязанности главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, проводя большую работу по совершенствованию профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний детского населения в амбулаторно-поликлинических условиях и стационарах города, участвовал в работе инфекционной комиссии, комиссии по оказанию лекарственной помощи больным парентеральными гепатитами и ВИЧ-инфекцией, лечебно-контрольных комиссий и городских клиничко-анатомических конференциях, организовал и проводил ежемесячные тематические семинары для педиатров-инфекционистов лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга. В настоящее время является главным специалистом по инфекционным болезням у детей СЗФО России, членом аттестационной комиссии специалистов системы здравоохранения Санкт-Петербурга по присвоению квалификационной категории по специальности «Инфекционные болезни».

На протяжении всего трудового пути Владимир Николаевич отличается профессионализмом, многообразием планов, устремленностью, оптимизмом, высочайшей работоспособностью и внутренней организованностью. Ему присущи надежность, умение брать ответственность на себя, готовность помочь в любую минуту. Спасибо ему! Это редкость в наше время...

С юбилеем, глубокоуважаемый Владимир Николаевич! Дальнейших успехов, удачи в творческих замыслах, здоровья и благополучия!