



# 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. Новоостاپовская, д. 10.

Подписано в печать 10.11.2023 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

# СОДЕРЖАНИЕ

## Оригинальные статьи

---

- Кравченко Л. В., Левкович М. А., Бережанская С. Б., Афонин А. А., Крукиер И. И., Пузикова О. З., Панова И. В., Созаева Д. И., Попова В. А., Московкина А. В., Друккер Н. А.  
Прогнозирование частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности . . . . . 5
- Строганова М. А., Мартынова Г. П., Богвилене Я. А., Ельмина К. О., Иккес Л. А., Евреимова С. В., Белкина А. Б.  
Круп у детей в период пандемии COVID-19 . . . . . 10
- Ермакова М. К., Найденкина С. Н., Матвеева Л. П. Клинико-лабораторные аспекты COVID-19 у новорожденных и детей грудного возраста . . . . .
- Оленькова О. М., Ковтун О. П., Бейкин Я. Б., Соколова А. С. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разного возраста в острый и отдаленный после болезни периоды . . . . . 20
- Леленкова Е. В., Короткова И. А., Маркарян А. Ю., Болгарова Е. В., Чернышева А. Е., Филатова П. И., Семенов А. В. Этиология тяжелых острых респираторных инфекций у детей, госпитализированных в стационары Екатеринбурга в эпидемический сезон 2022–2023 г. . . . . 28
- Тян Н. С., Бабаченко И. В., Голева О. В., Орлова Е. Д., Безверхая Н. С., Калинин Р. С., Цай В. В., Пинковская Е. В., Крылов А. В., Кусакин А. В., Эйсмонт Ю. А., Мукомолова А. Л., Базиян Е. В.  
Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ- и ВГЧ-б-этиологии у детей . . . . . 34
- Ешмолов С. Н., Климовицкая Е. Г., Кузьмина М. Н., Ситников И. Г.  
Характер поражений центральной нервной системы при инфекциях, вызванных вирусом *Varicella Zoster* . . . . . 39

## Вопросы терапии

---

- Попова О. П., Швецова Ю. В., Бунин С. В., Фёдорова И. М., Котелева С. И., Гречишников О. Г.  
Опыт применения ингаляционной стероидной терапии у детей с коклюшем . . . . . 43

## Обзор литературы

---

- Красивский А. В., Ковалев О. Б., Борисова О. Ю., Шамшева О. В., Красивская А. В., Молочкова О. В., Турина И. Е. Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период: обзор литературы . . . . . 48
- Телеш М. А., Крутикова Н. Ю., Соколовская В. В. Влияние хронической герпесвирусной инфекции на состояние костной системы у детей . . . . . 58

## Случай из практики

---

- Соколовская В. В., Литвинова А. А., Крикова А. В., Козлов Р. С. Синдром Кавасаки у ребенка раннего возраста: клинический случай . . . . . 63

## Юбилей кафедры

---

- Баликин В. Ф. 80 лет на страже здоровья детей (к юбилею становления и развития кафедры детских инфекционных болезней имени профессора С. Д. Носова Ивановской государственной медицинской академии) . . . . . 69



# CHILDREN'S INFECTIONS

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002, THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

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

## EDITORIAL BOARD

D. Averbuch — MD, Jerusalem, Israel	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 10.11.2023

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

# CONTENT

## ORIGINAL ARTICLES

---

- Kravchenko L. V., Levkovich M. A., Berezhanskaya S. B., Afonin A. A., Krukier I. I., Puzikova O. Z., Panova I. V., Sozaeva D. I., Popova V. A., Moskovkina A. V., Drukker N. A.  
Prediction of frequent acute respiratory infections in the first year of life in children with cerebral ischemia, survivors of cytomegalovirus infection in the neonatal period . . . . . 5
- Stroganova M. A., Martynova G. P., Bogvilene Ya. A., Elmina K. O., Ikkes L. A., Evreimova S. V., Belkina A. B.  
Croup in children in the period of the COVID-19 pandemic . . . . . 10
- Ermakova M. K., Najdyonkina S. N., Matveeva L. P.  
Clinical and laboratory aspects of the new coronavirus infection in newborns and infants . . . . . 15
- Olenkova O. M., Kovtun O. P., Beikin Ya. B., Sokolova A. S.  
Comparative clinical and immunological characteristics of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children of different ages in acute and long-term periods after illness . . . . . 20
- Lelenkova E. V., Korotkova I. A., Markaryan A. Yu., Bolgarova E. V., Chernysheva A. E., Filatova P. I., Semenov A. V. Etiology of severe acute respiratory infections in children hospitalized in hospitals of Ekaterinburg in the epidemic season of 2022 – 2023 . . . . . 28
- Tian N. S., Babachenko I. V., Goleva O. V., Orlova E. D., Bezverkhaya N. S., Kalinin R. S., Tsay V. V., Pinkovskaya E. V., Krylov A. V., Kusakin A. V., Eismont Y. A., Mukomolova A. L., Baziiian E. V.  
Clinical, laboratory and virological aspects in infectious mononucleosis of EBV- and HHV-6 etiology in children . . . . 34
- Eshmolov S. N., Klimovitskaya E. G., Kuzmina M. N., Sitnikov I. G.  
The nature of lesions of the central nervous system in infections, caused by Varicella Zoster virus . . . . . 39

## PROBLEMS OF THERAPY

---

- Popova O. P., Shvetsova Yu. V., Bunin S. V., Fedorova I. M., Koteleva S. I., Grechishnikova O. G.  
Experience of using inhaled steroid therapy in children with whooping cough . . . . . 43

## REVIEW OF THE LITERATURE

---

- Krasivskiy A. V., Kovalev O. B., Borisova O. Yu., Shamsheva O. V., Krasivskaya A. V., Molochkova O. V., Turina I. E.  
Evolution of Haemophilus influenzae infection during the vaccination period: literature review . . . . . 48
- Telesh M. A., Krutikova N. Yu., Sokolovskaya V. V.  
The impact of chronic herpes virus infection on the bone system in children . . . . . 58

## CASE REPORT

---

- Sokolovskaya V. V., Litvinova A. A., Krikova A. V., Kozlov R. S.  
Kawasaki syndrome in a young child: clinical case . . . . . 63

## ANNIVERSARY

---

- Balikin V. F. 80 years of protecting children's health (to the anniversary of the formation and development of the Department of Children's Infectious Diseases named after Professor S. D. Nosov of the Ivanovo State Medical Academy) . . . . . 69

# Прогнозирование частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности

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

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

**Цель** исследования: разработать прогностические критерии частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. **Материалы и методы:** обследовано 73 ребенка первого года жизни с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. Всем наблюдавшимся пациентам в возрасте трех месяцев проведено исследование популяционного состава Т-лимфоцитов периферической крови с помощью проточной цитофлюориметрии по экспрессии мембранных маркеров с учетом результатов на проточном лазерном цитофлюориметре Beckman Coulter Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD3+ CD69+, CD3+ CD71+, CD3+ CD95+ фирмы Immunotech (Франция). Группы наблюдения составили 30 детей (41,1%) с частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ) (4–5 эпизодов в год) на первом году жизни и 43 человека (58,9%) — дети с отсутствием эпизодов ОРИ на первом году жизни (контрольная группа). **Результаты.** Из совокупности изучаемых Т-лимфоцитов были обнаружены статистически значимые для прогноза частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности: CD3+ CD71+, CD3+ CD95+. Выявлено, что у детей с пониженным уровнем CD3+ CD71+ и повышенным уровнем CD3+ CD95+ в сыворотке крови в возрасте 3-х месяцев жизни имели место частые острые респираторные инфекции на первом году жизни.

**Ключевые слова:** новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, Т-лимфоциты

## Prediction of frequent acute respiratory infections in the first year of life in children with cerebral ischemia, survivors of cytomegalovirus infection in the neonatal period

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

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Objective:** to develop prognostic criteria for frequent respiratory diseases in the first year of life in children with cerebral ischemia who had a cytomegalovirus infection in the neonatal period. **Research methods:** 73 children of the first year of life with cerebral ischemia, who underwent cytomegalovirus infection in the neonatal period, were deployed. All observed patients at the age of three months underwent a study of the population composition of peripheral blood T-lymphocytes using flow cytometry for the expression of membrane markers, taking into account the results on a Beckman Coulter Epics XL II laser flow cytometer. Typing of lymphocytes was carried out using monoclonal antibodies to differentiation clusters CD3+, CD3+CD69+, CD3+CD71+, CD3+CD95+ from Immunotech (France). The observation groups consisted of 30 children (41.1%) with frequent acute respiratory infections (4–5 episodes per year) in the first year of life and 43 people (58.9%) — children with no acute respiratory infection episodes in the first-year life. **Results.** From the set of studied T-lymphocytes, statistically significant for the prognosis of frequent acute respiratory infections in the first year of life in children with cerebral ischemia who underwent cytomegalovirus infection in the neonatal period were found: CD3+ CD71+, CD3+ CD95+. It was revealed that in children with a reduced level of CD3+ CD71+ and an increased level of CD3+ CD95+ in blood serum at the age of 3 months, frequent acute respiratory infections occurred in the first year of life.

**Keywords:** newborns, cytomegalovirus infection, T-lymphocytes

**Для цитирования:** Кравченко Л.В., Левкович М.А., Бережанская С.Б., Афонин А.А., Крукиер И.И., Пузикова О.З., Панова И.В., Созаева Д.И., Попова В.А., Московкина А.В., Друккер Н.А. Прогнозирование частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. *Детские инфекции.* 2023; 22(3):5-9. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-5-9

**For citation:** Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Krukier I.I., Puzikova O.Z., Panova I.V., Sozaeva D.I., Popova V.A., Moskovkina A.V., Drukker N.A. Prediction of frequent acute respiratory infections in the first year of life in children with cerebral ischemia, survivors of cytomegalovirus infection in the neonatal period. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2023; 22(3):5-9. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-5-9

### Информация об авторах:

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

Левкович Марина Аркадьевна (Levkovich M.), д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; xlna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Бережанская Софья Борисовна (Berezhanskaya S.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; mazyar36@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-58110-3200>

Афонин Александр Алексеевич (Afonin A.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; doctorafonin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>

Крукиер Ирина Ивановна (Krukier I.), д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; biochem@rniia.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Пузикова Олеся Зиновьевна (Puzikova O.), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; olerpuzikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>

Панова Ирина Витальевна (Panova I.), д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Ростовский государственный медицинский уни-

верситет; pan\_tol@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5068-7136>

Созаева Диана Измаиловна (Sozaeva D.), д.м.н., научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; [D.Sozaeva.rambler.ru](mailto:D.Sozaeva.rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>

Попова Виктория Александровна (Popova V), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; [vait49@mail.ru](mailto:vait49@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5329-7336>

Московкина Анжела Владимировна (Moskovkina A.), д.м.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; [moskangel@bk.ru](mailto:moskangel@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3784-2159>

Друккер Нина Александровна (Drukker N.), д.б.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; [n.drukker@yandex.ru](mailto:n.drukker@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1605-6354>

Одной из наиболее важных проблем в инфекционной патологии у детей на первом году жизни являются частые острые респираторные инфекции. Во многих исследованиях доказано, что развитие частых острых респираторных инфекций вызвано транзиторными, не связанными с наследственными заболеваниями, изменениями в иммунной системе, вызывающими развитие иммунного дефицита [1–5].

Развитие дисбаланса иммунной защиты организма приводит к развитию рецидивирующих респираторных инфекций на первом году жизни у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, перенесших цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ) в периоде новорожденности, что обусловлено иммуносупрессивным воздействием цитомегаловируса [6].

В свою очередь рецидивы респираторных инфекций, способствующие дисбалансу иммунной защиты организма, могут привести к развитию хронического течения болезни. В этой связи необходимо вовремя проанализировать, не является ли причиной частых инфекционных заболеваний ребенка иммунный дефицит [7, 8].

В исследованиях ряда авторов доказано, что для оценки активации лимфоцитов при частых острых респираторных инфекциях целесообразно определять экспрессию лимфоцитами маркеров активации CD69, CD71.

Рецептор CD69 — гликопротеин ранней активации Т- и В-клеток, CD71 — рецептор трансферрина, опосредует включение железа в клетку, регулирует рост клетки, имеется на пролиферирующих клетках, активированных Т- и В-клетках, макрофагах. На основании исследований *in vitro* маркеры Т-лимфоцитов, в зависимости от их экспрессии во времени после активации, были классифицированы как очень ранние (CD69), свидетельствующие о ранней стадии истощения резервов данной популяции клеток при хроническом воспалении и постоянной активации иммунной системы [9, 10]. По мнению ряда авторов, при определении функциональной активности иммунокомпетентных клеток целесообразно также оценивать экспрессию на мембране лимфоцитов поверхностных маркеров поздней активации — апоптоза CD95+ [11, 12].

**Цель** исследования: разработать прогностические критерии частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности.

## Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинко-лабораторных данных 73 детей первого года жизни с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. Исследование проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Критериями включения являлись: доношенные новорожденные с церебральной ишемией, перенесших цито-

мегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. Критериями не включения являлись: новорожденные без цитомегаловирусной инфекции, без церебральной ишемии, новорожденные с врожденными пороками развития.

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

В результате проведенного ретроспективного анализа были сформированы 2 группы обследуемых детей:

1 группа — дети с частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ) (4–5 эпизодов в год) на первом году жизни — 30 человек.

2 группа — дети с отсутствием эпизодов ОРИ на первом году жизни — 43 человека.

Контрольную группу составили 15 условно здоровых детей обоего пола без герпесвирусной инфекции и без церебральной ишемии.

Принимая во внимание, что защиту от чужеродных агентов обеспечивает иммунная система, и именно выраженностью иммунных нарушений объясняется склонность ряда детей первого года жизни к частым ОРИ, нами было проведено исследование фенотипа Т-лимфоцитов с учетом их активационного потенциала у всех детей в возрасте 3-х месяцев жизни.

Изучался популяционный состав Т-лимфоцитов периферической крови с помощью проточной цитофлюориметрии по экспрессии мембранных маркеров с учетом результатов на проточном лазерном цитофлюориметре Beckman Coulter Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD3+ CD69+, CD3+ CD71+, CD3+ CD95+ фирмы Immuno tech (Франция).

Всем детям на первом месяце жизни проводили комплексное клинко-лабораторное обследование, включавшее использование молекулярно-биологического (ПЦР) метода определения вируса цитомегалии, в качестве материала для исследования служили периферическая кровь и моча. Использовали набор реагентов производства «Амплиценс» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ) и оборудования, включающего многоканальный амплификатор ДНК «Терцик» (производство ДНК-Технология г. Москва) с компьютером и программным обеспечением «Sigmagel» (Швеция). Определение специфических антител классов IgG и IgM в сыворотке крови к цитомегаловирусу (ЦМВ) проводилось непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Диагностика цитомегаловирусной инфекции основывалась на комплексной оценке клинической картины заболевания и результатах лабораторных исследований. Диагноз цитомегаловирусной инфекции ставился при выявлении ДНК цитомегаловируса в крови, в моче и нарастании титров специфических антител класса IgG в сыворотке крови к ЦМВ в динамике в последующие сроки наблюдения; при

**Таблица 1.** Показатели клеточного звена иммунной системы при частых острых респираторных инфекциях у детей в возрасте 3 месяцев с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности  
**Table 1.** Indicators of the cellular component of the immune system during frequent acute respiratory infections in children aged 3 months with cerebral ischemia who had a cytomegalovirus infection in the neonatal period

Показатели	Группы			Статистическая значимость различий (p)
	1 группа Дети с частыми острыми респираторными инфекциями (n = 30)	2 группа Дети с отсутствием эпизодов ОРВИ на первом году жизни (n = 43)	Контрольная группа (n = 15)	
	Медиана	Медиана	Медиана	
CD3 (%)	68,35 (61,65–71,80) • *	68,40 (62,80–72,75) *	80,50(70,20–87,90)	0,2143
CD3+ CD69+ (%)	1,05 (0,60–2,03) *	0,90 (0,60–1,20) *	2,05 (1,28–2,88)	0,2143
CD3+ CD71+ (%)	0,30 (0,12–0,98) *	2,05 (1,08–2,36)	1,85 (1,33–2,34)	0,0104
CD3+ CD95+ (%)	7,0 (2,98–8,80) *	2,95 (1,98–6,33)	2,4 (1,8–3,4)	0,0179

• — в скобках даны значения 1–3 квантиля

\* — статистическая значимость различий показателей от контрольной группы (p < 0,05)

наличии специфических антител IgM в сыворотке крови у ребенка.

У всех детей в клинической картине заболевания имело место перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза. При оценке поражения ЦНС использовались классификацией перинатальных поражений нервной системы, утвержденной МЗ РФ [12].

Диагноз церебральной ишемии устанавливался на основании анамнеза матери (фетоплацентарная недостаточность во время беременности, многоводие, хроническая гипоксия плода), данных оценки при рождении по шкале Апгар (5–6 баллов), объективного обследования, выявившего среднетяжелую степень тяжести заболевания у большинства обследуемых новорожденных, которая характеризовалась угнетением или возбуждением ЦНС, вегето-висцеральными нарушениями, гипертензионным синдромом.

Дополнительные методы исследования включали ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонографию) и доплерографию.

Ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонография) проводилось с помощью аппаратов Aloca 1400 (Япония), Toshiba (Eccossee) SSA-340A (Япония), Combison 320-5 (Австрия) со сферическим датчиком 5 МГц, Vivid-3 Pro (GeneralElectric, США) с датчиком 5 МГц. Для оценки мозгового кровотока использовалась доплерография среднемозговых артерий головного мозга и базальных вен Розенталя, которая проводилась с помощью ультразвукового аппарата «Aloca-SSD-1400» (Япония), снабженного доплеровским блоком пульсирующей волны с микроконвексным датчиком частотой 5 МГц, а также с помощью аппарата «MultiDopT2 версия DWL2.55a» (DWLElektronischeSystemGmbH, Германия).

Диагноз церебральной ишемии подтверждался выявлением локальных гиперэхогенных очагов в мозговой ткани субкортикально, а также признаками стойкой венозной дисциркуляции и признаками гипопрефузии в средней мозговой артерии.

Для представления полученных нами данных мы использовали медиану и межквартильный размах (25%, 75%). Это связано с тем, что полученные данные, как и многие биологические характеристики, не подчинялись

закону нормального распределения. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 13.5, EXCEL 2019, IBM SPSS 27.0.0.1. Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовали пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, который позволяет от одновременного рассмотрения многих переменных перейти к рассмотрению синтезированной переменной в целях разделения двух групп.

## Результаты и их обсуждение

Сравнительная характеристика результатов иммунологического обследования пациентов в возрасте 3-х месяцев жизни в зависимости от наличия или отсутствия частых респираторных заболеваний представлена в таблице 1.

При изучении отличительных особенностей иммунофенотипа Т-лимфоцитов у детей с частыми острыми респираторными инфекциями на первом году жизни установлены статистически значимые различия относительной экспрессии молекул поздней активации иммунокомпетентных клеток крови CD3+ CD71+, CD3+ CD95+ по сравнению с детьми контрольной группы.

Снижение уровня CD3+ CD71+ приблизительно в 7 раз в группе детей с частыми респираторными заболеваниями подтверждает точку зрения ряда исследователей о том, что герпесвирусы, в частности цитомегаловирус, обладают большим числом механизмов, вызывающих снижение Т-клеточного звена иммунитета. Способность герпесвирусов нарушать функциональную активность клеточного звена иммунитета может приводить к присоединению других вирусных и бактериальных инфекций [13, 14].

Выявленное более, чем в 2 раза, статистически значимое увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3+ CD95+, иллюстрирует повышенную готовность иммунокомпетентных клеток к апоптозу у детей с церебральной ишемией и частыми острыми респираторными инфекциями, перенесшими цитомегаловирусную инфекцию на первом месяце жизни.

При этом достоверной статистической разницы по уровню относительного содержания CD3+ CD69+, который является одним из наиболее ранних маркеров активации, между исследуемыми группами выявлено не было.

Анализируя представленные в таблице данные, следует отметить, что и цитомегаловирусная инфекция, и церебральная ишемия явились факторами, которые способствовали развитию и сохранению в возрасте 3-месяцев жизни нарушений в клеточном звене иммунной системы, в частности касающиеся маркеров поздней активации CD71+ и CD95+, значения которых статистически значительно отличались от показателей контрольной группы пациентов. В то же время следует отметить, что во второй группе к 3-м месяцам жизни уровень маркеров поздней активации CD71+ и CD95+ достигал значений контрольной группы детей, в отличие от детей с частыми острыми респираторными инфекциями.

Полученные нами данные о статистически значимо более низком уровне CD3+ CD71+ и более высоком уровне CD3+ CD95+ в группе детей с частыми острыми респираторными инфекциями подтверждаются исследованиями последних лет, свидетельствующими о том, что в основе нарушений иммунного статуса новорожденных и детей первых месяцев жизни лежат неблагоприятные воздействия, в частности гипоксия, отягощающие течение беременности, вызывая задержку развития иммунной системы. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что одним из иммунных механизмов, контролирующих цитомегаловирусную инфекцию в неонатальном периоде, являются нарушения, связанные с вовлечением механизма CD-опосредованного апоптоза. Наши результаты подтверждаются данными других авторов о стимулирующем влиянии цитомегаловируса на процессы апоптоза иммунокомпетентных клеток, чем можно объяснить развитие частых ОРВИ у детей, перенесших ЦМВИ в периоде новорожденности в отличие от детей второй группы, где этот показатель не отличался от контрольных значений [14].

Тот факт, что при аналогичных исходных диагнозах у новорожденных в обеих исследуемых группах острые респираторные инфекции отмечались только в первой, мы связываем с полученными статистически значимыми изменениями в уровне маркеров поздней активации CD71+ и CD95+. Тот факт, что при сопоставимых диагнозах, а именно церебральная ишемия средней степени тяжести и цитомегаловирусная инфекция, отмечались различия в параметрах иммунного статуса у детей в возрасте 3-х месяцев, можно объяснить имеющимися в литературе научными данными о дефектах в генах Толл-рецепторов в виде полиморфизма Ser249Pro гена TLR-6, зарегистрированных у некоторых новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией [15].

Полученные данные также согласуются с данными многочисленных исследований последних лет, свидетельствующих о взаимосвязи нервной и иммунной систем, которая подтверждена концепцией о многозвеньевой системе нейрогуморальной регуляции иммунологических процессов в целостном организме. Мозг всегда реагирует на изменение иммунологической ситуации в организме и нарушение постоянства его белкового состава. Информация о появлении генетически чужеродного белка поступает достаточно быстро в центральную нервную систему, о чем свидетельствовали данные ряда электро-физиологических исследований, с другой стороны, само внутриутробное

поражение мозга вызывает нарушения и в формирующейся иммунной системе плода [16].

На основании полученных данных были разработаны прогностические критерии частых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в первый месяц жизни.

В качестве исходных параметров использовались значения лимфоцитов с рецепторами CD3+ CD69+, CD3+ CD71+, CD3+ CD95+. В результате процедуры отсеивания были обнаружены статистически значимые факторы, влияющие на прогноз частых респираторных инфекций на первом году жизни у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности: CD3+ CD71+, CD3+ CD95+.

Если выполняется неравенство:  $CD95 < 3,25\%$ , то у ребенка на первом году жизни частые респираторные инфекции не будут иметь место.

В противном случае имеем предсказывающее выражение:  $79,45 - 0,056 \times CD95 + \times CD71 +$ .

В случае, если значение предсказывающего выражения больше, чем 0,439, то ребенка относим в группу детей с частыми респираторными инфекциями, при значении предсказывающего выражения меньше 0,439 ребенок на первом году жизни не будет иметь частые респираторные инфекции.

Достоверность метода составила  $p < 0,000001$ . Чувствительность — 100%, специфичность — 84%.

Прогностическая ценность положительного результата составила 6,2; отрицательного результата — 8,4.

Высокая степень статистической значимости для прогноза частых ОРВИ выявлена при использовании маркера пролиферации CD71 и CD95+—маркеров поздней активации, свидетельствующих о готовности лимфоцитов к запуску активационного апоптоза.

Повышенный уровень экспрессии рецептора CD95+ на лимфоцитах у детей с частыми ОРВИ на первом году жизни отражает сохраняющийся дисбаланс в иммунологическом гомеостазе.

Гибель пораженных вирусами клеток происходит преимущественно по типу апоптоза [17], чем можно объяснить частые ОРВИ на 1 году жизни у обследуемого контингента больных.

## Заключение

В ходе проведенных исследований было показано, что у части детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности, имели место выраженные нарушения процессов адаптации, связанные с вторичной иммунной недостаточностью. Стойкий дисбаланс в иммунной системе способствует высокой инфекционной заболеваемости на первом году жизни у данного контингента детей.

Обнаруженная диссоциация иммунного ответа отражает функциональную незрелость иммунной системы.

Оценку числа лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ и CD71+ и предложенное диагностическое правило можно считать скрининговыми маркерами частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности.

## Список литературы:

1. Сачкова Л.А., Балашов А.Л., Трухманов М.С. Часто болеющие дети. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(4):75–85. DOI <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2557>
2. Егорова В.Б., Черкашин М.П., Колмакова А.Ю. Часто болеющие дети: клинические особенности и микробиоценоз верхних дыхательных путей. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Амосова. Серия: Медицинские науки*. 2019; 2(15):43–47. DOI:10.25587/SVFU.2019.2(15).31311
3. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «Дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. *Медицинский вестник Юга России*. 2018; 9(3):37–43. DOI:10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43
4. Казумян М.А., Теплякова Е.Д., Василенок А.В., Мекеня А.В. Современное состояние проблемы пациентов с рекуррентными инфекциями (часто болеющие дети). Микробиологические аспекты диагностики инфекционных заболеваний. Сб. научно-практических работ VIII Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, профессора, д.м.н. Е.П. Москаленко. Под общей редакцией Г.Г. Харсеевой. 2019:51–56.
5. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. *Медицинские новости*. 2018; 5(284):52–59.
6. Кравченко Л.В. Прогноз тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(4): 745–751. DOI:10.15789/2220-7619-POS-1537
7. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Бережанская С.Б., Афонин А.А., Крукиер И.И., Пузикова О.З., Панова И.В., Созаева Д.И., Попова В.А., Друккер Н.А. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования хронического течения цитомегаловирусной инфекции на фоне гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни. ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. 2022; 14(3):35–42. doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-35-42
8. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э., Леписева И.В., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Воробьева А.С., Гончарова Л.В., Дубовец Н.Ф. Часто болеющие дети: все ли решено? *Медицинский совет*. 2018; 17:206–215. DOI.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214
9. Moore T.L. Immune Complexes in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2016; 7:177. DOI:10.3389/fimmu.2016.00177.
10. Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Унгер И.Г., Акунеева Т.В. и др. Цитометрический анализ экспрессии маркеров активации на CD4 Т-лимфоцитах при ревматоидном артрите. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13(22).№2:332–334. DOI:10.31857/S102872210006618-4.
11. Лебедев М.Ю., Шолкина М.Н., Новиков Д.В., Шумилова С.В., Новиков В.В., Караулова А.В. Сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 у ожоговых больных. *Вестник РАМН*. 2017; 72(4):276–281. DOI: 0.15690/vramn772
12. Курчевенко С.И., Бодяенкова Г.М. Экспрессия поверхностных маркеров CD25 + и CD95 + на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью. *Acta biomedical scientifica*. 2020; 5(2):24–27. DOI:10.29413/ABS.2020-5.2.4
13. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни: Методические рекомендации. Под ред. Володина Н.Н. М.: ВУНМЦ, 2006.
14. Иванова О.Н. Особенности иммунитета у детей с герпетической инфекцией. *Современные проблемы науки и образования* 2018; 5. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27910> / Ссылка активна на 24.08.2022.
15. Афонин А.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А., Кравченко Л.В. Роль экспрессии TLR2, TLR6 и полиморфизма их генов в развитии генерализованной цитомегаловирусной и герпетической инфекции у новорожденных детей. *Медицинский вестник юга России*. 2015; 3:24–27.
16. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(3):405–418. DOI:10.15789/1563-0625-PON-1974
17. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. ГЭОТАР. М.: Медицина, 1999:608.

## References:

1. Sachkova L.A., Balashov A.L., Trukhmanov M.S. Frequently ill children. *Universitetskiy terapevicheskiy zhurnal=University Therapeutic Journal*. 2020; 2(4):75–85. (In Russ.) DOI <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2557>
2. Egorova V.B., Cherkashin M.P., Kolmakova A.Yu. Frequently ill children: clinical features and microbiocenosis of the upper respiratory tract. *Vestnik Severo-Vostochnog of ederalnogo universiteta im. M.K. Amosova. Seriya: Meditsinskiye nauki*. 2019; 2(15):43–47. (In Russ.). DOI:10.25587/SVFU.2019.2(15).31311.
3. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., TeplyakovaYe.D. The modern view on the problem Children with recurrent infections (often ill children) and their immune status. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2018; 9(3):37–43. (In Russ.) DOI:10.21886/2219-8075-2018-9-3-37–43].
4. Kazumyan M.A., TeplyakovaYe.D., Vasilenok A.V., MekenyaA.V. The current state of the problem of patients with recurrent infections (frequently ill children). *Mikrobiologicheskiye aspekty diagnostiki infektsionnykh zabozevaniy. Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot VIII Mezhhregionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 90-letiyu so dnya rozhdeniya Zasluzhennogo deyatelya nauki RF, professora, d.m.n. Ye.P. Moskalenko*. 2019:51–56. (In Russ.).
5. Kozlovskiy A.A. Recurrent respiratory infections in children. *Meditsinskiye Novosti*. 2018; 5(284):52–59. (In Russ.).
6. Kravchenko L.V. Prognosis of severe cytomegalovirus infection in newborns. *Russian Journal of Infection and Immunity=Infektsiya i immunitet*, 2021; 11(4):745–751. DOI:10.15789/2220-7619-POS-1537.
7. Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Krukiyer I.I., Puzikova O.Z., Panova I.V., Sozayeva D.I., Popova V.A., Drukker N.A. Clinical and immunological criteria for prediction of the chronic course of cytomegalovirus infection on the background of hypoxic-ischemic damage of the central nervous system in children in the first year of life. *VICH infektsiya i Immunosupressii =HIV Infection and Immunosuppressive*. 2022; 14(3):35–42. doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-35-42.
8. ZaplatnikovA.L., Girina A.A., Lokshina E.E., Lepiseva I.V., MaykovaI.D., Kuznetsova O.A. Frequently ill children: is everything decided? *Meditsinskiy sovet*. 2018; 17:206–215. (In Russ.) DOI.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
9. Moore T.L. Immune Complexes in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2016; 7: 177. DOI :10.3389/fimmu.2016.00177.
10. Kostolomova Ye.G., Sukhovey Yu.G., Unger I.G., Akuneyeva T.V. et al. Cytometric analysis of the expression of activation markers on CD4 T-lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal*. 2019; 13(22). №2:332–334. (In Russ.). DOI: 10.31857/S102872210006618-4.
11. Lebedev M.YU., Sholkina M.N., Novikov D.V., Shumilova S.V., Novikov V.V., Karaulova A.V. Serum content of soluble CD25 and CD95 molecules in burn patients. *Vestnik RAMN*. 2017; 72(4): 276–281. (In Russ.). DOI:10.15690/vramn772
12. Kurchevenko S.I., Bodyenkova G.M. Expression of surface markers CD25 + and CD95 + on lymphocytes peripheral blood in patients with vibration disease. *Acta biomedical scientifica*. 2020; 5(2): 24–27. (In Russ.). DOI:10.29413/ABS.2020-5.2.4
13. Volodin N.N. Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences in children of the first year of life. *Guidelines*. Ed. Volodin N.N. M.: VUNMC; 2006.
14. Ivanova O.N. Features of immunity in children with herpetic infection. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 2018; 5. (in Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27910>
15. Afonin A.A., Levkovich A.Yu., Levkovich M.A., Kravchenko L.V. The role of the expression of TLR2, TLR6 and the polymorphism of their genes in the development of generalized cytomegalovirus and herpes infections in newborns. *Meditsinskiy vestnik yuga Rossii*. 2015; 3:24–27. (In Russ.)
16. Korneva E.A. Ways of interaction between the nervous and immune systems: history and modernity, clinical application. *Meditsinskaya immunologiya*. 2020; 22(3):405–418. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974
17. Yarilin A.A. Fundamentals of immunology: Textbook. GEOTAR. M.: Medicine, 1999:608. (In Russ.)

Статья поступила 17.06.2023

**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.

# Круп у детей в период пандемии COVID-19

СТРОГАНОВА М. А.<sup>1</sup>, МАРТЫНОВА Г. П.<sup>1</sup>, БОГВИЛЕНЕ Я. А.<sup>1</sup>, ЕЛЬМИНА К. О.<sup>1</sup>,  
ИККЕС Л. А.<sup>1</sup>, ЕВРЕИМОВА С. В.<sup>2</sup>, БЕЛКИНА А. Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских инфекционных болезней с курсом ПО, г. Красноярск, Россия

<sup>2</sup>Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1, г. Красноярск, Россия

Синдром крупа остается одним из самых распространенных заболеваний у детей, при этом является угрожающим состоянием для жизни пациента. **Материалы и методы.** В работе представлены клинико-эпидемиологические особенности крупа у 79 детей в возрасте от 0 мес. до 5 лет, госпитализированных в стационар в период пандемии COVID-19 с января по сентябрь 2022 г. **Результаты.** В возрастной структуре пациентов преобладали дети первого года жизни. Клиническая картина крупа на фоне COVID-19 как правило характеризовалась острым началом, фебрильной лихорадкой с присоединением симптомов стенозирующего ларинготрахеита на второй и третий дни с момента развития заболевания. Назначение своевременной и адекватной терапии на всех этапах оказания помощи является залогом благоприятного исхода крупа у детей.

**Ключевые слова:** дети, круп, ОРВИ, COVID-19, omicron, пандемия

## Croup in children in the period of the COVID-19 pandemic

Stroganova M. A.<sup>1</sup>, Martynova G. P.<sup>1</sup>, Bogvilene Ya. A.<sup>1</sup>, Elmina K. O.<sup>1</sup>, Ikkes L. A.<sup>1</sup>, Evreimova S. V.<sup>2</sup>, Belkina A. B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasensky Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia  
<sup>2</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital No. 1, Krasnoyarsk, Russia

Croup syndrome remains one of the most common diseases in children, while being a life-threatening condition for the patient. **Materials and methods.** The paper presents the clinical and epidemiological features of croup in 79 children aged 0 months up to 5 years of age hospitalized during the COVID-19 pandemic from January to September 2022. **Results.** In the age structure of patients, children of the first year of life predominated. The clinical picture of croup against the background of COVID-19 was usually characterized by an acute onset, febrile fever with the addition of symptoms of stenosing laryngotracheitis on the second and third days from the onset of the disease. The appointment of timely and adequate therapy at all stages of care is the key to a favorable outcome of croup in children.

**Keywords:** children, croup, SARS, COVID-19, omicron, pandemic

**Для цитирования:** Строганова М.А., Мартынова Г.П., Богвилене Я.А., Ельмина К.О., Иккес Л.А., Евреимова С.В., Белкина А.Б. Круп у детей в период пандемии COVID-19. Детские инфекции. 2023; 22(4):10-14. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-10-14

**For citation:** Stroganova M.A., Martynova G.P., Bogvilene Ya.A., Elmina K.O., Ikkes L.A., Evreimova S.V., Belkina A.B. Croup in children in the period of the COVID-19 pandemic. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(4):10-14. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-10-14

### Информация об авторах:

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

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

Богвилене Яна Анатольевна (Bogvilene Ya.), 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; http://orcid.org/0000-0003-0383-9939

Ельмина Кристина Олеговна (Elmina K.), студентка 6 курса педиатрического факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; schon-kristina@mail.ru

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

Евреимова Светлана Викторовна (Evreimova S.), врач-инфекционист отделения воздушно-капельных инфекций, Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1; io1zav@kdkb1.ru

Белкина Анжелика Борисовна (Belkina A.), заместитель главного врача по лечебной работе, Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1; priem@kdkb1.ru

COVID-19 — острое респираторное заболевание взрослых и детей, характеризующееся преимущественным поражением верхних и нижних дыхательных путей и протекающее в различных вариантах — от бессимптомных до тяжелых форм. С момента объявления Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) о начале пандемии COVID-19 в марте 2020 года, SARS-CoV-2 претерпел ряд мутаций, при этом самый последний вариант вируса, названный как *Omicron*, был впервые идентифицирован в Южной Африке в ноябре 2021 года. С момента своего открытия вариант *Omicron* вызвал резкий рост заболеваемости COVID-19 во всем мире и стал причиной рекордных 15 миллионов случаев, зарегистрированных за одну неделю. С января 2022 года идентифицированы уже подварианты *Omicron* с переменными генетическими характеристиками [1, 2].

Известно, что появление нового геноварианта SARS-CoV-2 сопровождается изменением возрастной структуры заболевших, особенностями клинических проявлений и разной эффективностью противовирусной терапии [3]. В настоя-

щее время, первоначальное мнение о меньшей восприимчивости и легкости течения COVID-19 у детей пересмотрено, в связи с накоплением научного и клинического опыта на протяжении всего периода пандемии [4].

До настоящего времени свойства штамма *Omicron* окончательно не изучены, при этом ученые отмечают, что этот геновариант SARS-CoV-2 отличается от других повышенной заразностью и потенциальной способностью вызывать более быстрый ответ организма. Быстрое распространение варианта *Omicron* привело к беспрецедентным всплескам COVID-19 во всем мире, особо уязвимой группой явилось детское население с преимущественным поражением детей раннего возраста, причем, чем младше ребенок, тем больше у него рисков развития заболевания [5].

Клинические проявления COVID-19, вызванные вариантом *Omicron* у детей, аналогичны симптомам предыдущих штаммов вируса SARS-CoV-2 и в основном характеризуются явлениями острой респираторной инфекции, но

с увеличением случаев, протекающих с развитием крупа и судорог, особенно у детей в возрасте до 5 лет [6].

Острый обструктивный ларингит (круп) — воспаление гортани и тканей подскладочного пространства с сужением просвета гортани [7]. Круп является наиболее частой причиной острой обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет. Современная медицинская терминология использует понятие вирусный круп как синоним острой респираторной вирусной инфекции с явлениями стенозирующего ларинготрахеита, клиническая картина которого складывается из симптомов ОРВИ и собственно симптомов стеноза гортани [8]. Круп — это угрожающий жизни синдром, характеризующийся грубым лающим кашлем, дисфонией и развитием стеноза гортани разной степени выраженности.

Этиологическим фактором развития синдрома крупа в основном являются респираторные вирусы, включая вирусы парагриппа и гриппа А, респираторно-синцициальный вирус, аденовирус, бока- и метапневмовирусы [9]. В период пандемии, традиционно циркулирующие вирусы стали регистрироваться реже, в связи с чем лидирующим этиологическим агентом развития крупа все чаще являлся SARS-CoV-2 [10]. По мнению авторов, в первые годы пандемии количество случаев крупа у детей значительно снизилось, но с появлением варианта *Omicron* регистрация этого синдрома резко возросла, в том числе стали появляться сообщения специалистов о развитии крупа как первого симптома COVID-19 [11].

**Цель** исследования: изучить клинико-эпидемиологические особенности развития крупа у детей в период пандемии COVID-19.

## Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 79 пациентов в возрасте от 0 мес. до 5 лет, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1» с развитием синдрома крупа в период с января по сентябрь 2022 г.

С момента поступления в стационар за всеми больными устанавливалось тщательное клиническое наблюдение с изучением анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза. Проводилось тщательное физикальное и лабораторное обследование.

Этиологическая расшифровка заболевания осуществлялась с использованием современных методов диагностики — экспресс-метода иммуно-хроматографического анализа (ИХА) и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР-РВ) с определением антигена и РНК SARS-CoV-2 соответственно, в назофарингеальном и орофарингеальном мазках. Также всем пациентам проводилось исследование методом ПЦР-РВ на возбудителей респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцициальный вирус (РСВ), вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, метапневмовирусы. Инструментальная диагностика включала: проведение обзорной рентгенографии органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях, ЭКГ, ЭХО КГ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета SPSS 22.0 с использованием непараметрических критериев. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

При изучении возрастной структуры пациентов, госпитализированных в стационар с развитием синдрома крупа, установлено преобладание детей первого года жизни  $51,9 \pm 5,6\%$  (41/79 чел.), дети в возрасте 12—36 мес. составили  $38,0 \pm 5,5\%$  (30/79 чел.) и  $10,1 \pm 3,4\%$  (8/79 чел.) были дети старше 36 мес. Средний возраст больных составил  $13,6 \pm 8,2$  мес.

Анализ гендерных особенностей показал преобладание мальчиков ( $52$  чел.,  $65,8 \pm 5,3\%$ ) над девочками ( $27$  чел.,  $34,2 \pm 5,3\%$ ), соотношение которых составило почти 2:1, что соответствует литературным данным [12].

Изучение преморбидного фона позволило установить, что у  $17,7 \pm 4,3\%$  (14/79 чел.) детей был отягощенный аллергический анамнез, у  $27,8 \pm 5,0\%$  (22/79 чел.) выявлены особенности перинатального периода (энцефалопатия, травма шейного отдела позвоночника, кефалогематома). Замечено, что у  $35,4 \pm 1,1\%$  (28/79 чел.) детей зарегистрировано более 8 эпизодов ОРВИ в течение года, в том числе  $28,5 \pm 2,5\%$  (8/28 чел.) больных перенесли респираторную инфекцию за 2 недели до настоящего заболевания.

Большинство пациентов ( $54/79$  чел.,  $68,4 \pm 5,2\%$ ) были доставлены в стационар скорой медицинской помощью,  $12,7 \pm 3,7\%$  (10/79 чел.) — по направлению участкового педиатра и  $19,0 \pm 4,2\%$  (15/79 чел.) обратились самостоятельно, в сопровождении законных представителей. При поступлении в приемное отделение у большинства больных ( $69,6 \pm 5,2\%$ , 55 чел.) направляющим диагнозом фигурировал: «ОРВИ, круп/стенозирующий ларинготрахеит» различной степени тяжести, при этом  $30,4 \pm 5,2\%$  (24 чел.) пациентов были направлены с диагнозом «ОРВИ».

Известно, что обструктивный ларингит (круп) обычно начинается с неспецифических симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ринорея, першение в горле, кашель), которые появляются чаще на фоне невысокой температуры, редко — на фоне фебрильной лихорадки. Как правило, симптомам стеноза гортани предшествуют признаки ларингита: осиплость голоса и сухой грубый кашель. При распространении воспалительного процесса в гортани нарастает осиплость голоса, кашель приобретает лающий характер, появляется шумное дыхание или шумный вдох (стридор), развивается инспираторная одышка, которая при нарастании степени стеноза приобретает смешанный характер с участием вспомогательной мускулатуры грудной клетки, прогрессирует степень дыхательной недостаточности вплоть до развития асфиксии [12].

Анализируя анамнез заболевания пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1» установлено, что основными жалобами на момент поступления являлись лихорадка, осиплость голоса, грубый лающий кашель и затрудненное дыхание. Повышение температуры тела до  $38,0$ — $38,5^\circ\text{C}$  отмечалось у 32 детей ( $40,5 \pm 5,5\%$ ), лихорадка  $38,5$ — $39^\circ\text{C}$  имела место у  $15,2 \pm 4,0\%$  (12/79 чел.) случаев, субфебрильная температура зарегистрирована в  $44,3 \pm 5,6\%$  случаев (35/79 чел.). Также установлена зависимость уровня лихорадки от возраста ребенка, но различия были статистически незначимы.

**Таблица 1.** Степени стеноза гортани (по В.Ф. Ундрицу, 1969 г.)  
**Table 1.** Degrees of stenosis of the larynx (according to V.F. Undrits, 1969)

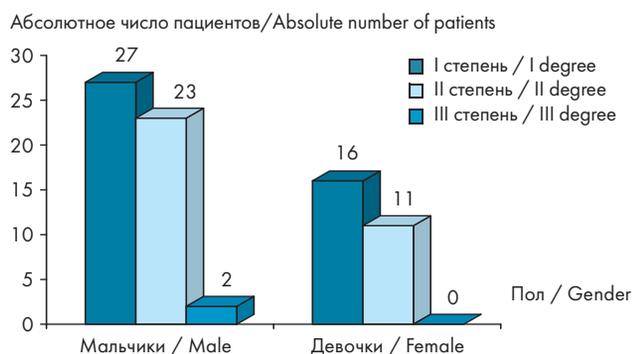
Степень/Degree	Клинические проявления/Clinical manifestations
I (стадия компенсации)/ I (compensation stage)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, умеренная одышка
II (стадия неполной компенсации)/ II (stage of subcompensation)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, выраженная одышка, возбуждение, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, втяжением податливых мест грудной клетки, раздуванием крыльев носа, цианоз носогубного треугольника, тахикардия
III (стадия декомпенсации)/ III (decompensation stage)	Осиплость, грубый навязчивый кашель, беспокойство, страх, возможна апатия, резкая одышка с выраженным втяжением податливых мест грудной клетки, бледность, акроцианоз
IV (терминальная стадия, асфиксия)/ IV (terminal stage, asphyxia)	Сознание отсутствует, резкая бледность и цианоз, гипотермия, возможны судороги, мидриаз, дыхание частое, поверхностное, артериальная гипотензия, нитевидный пульс. Эта стадия предшествует остановке дыхания и сердца

**Таблица 2.** Степень стеноза гортани пациентов с крупом в зависимости от возраста  
**Table 2.** Degree of laryngeal stenosis in patients with croup by age

Показатели Indicators	Степень крупа Degree of croup (n = 79)			Оценка значимости Significance assessment	
	I степень (n = 43) I degree	II степень (n = 34) II degree	III степень (n = 2) III degree (n = 2)		
Средний возраст (мес.)/Average age (months)					
Среднее ± стандартная ошибка M ± s	10,7 ± 4,4	27,7 ± 7,9	20,0 ± 1,6	p < 0,05	
Возрастная структура (мес.)/Age structure					
Возраст / Age	абс., (abs.)	% ± m	абс., (abs.)	% ± m	p < 0,05
[6 мес. — 12 мес.] [6 mo. — 12 months]	26	60,5 ± 7,5%	8	20,6 ± 6,9%	
[12 мес. — 24 мес.] [12 mo. — 24 months]	8	18,6 ± 5,9%	12	35,3 ± 8,2%	
[24 мес. — 36 мес.] [24 mo. — 36 months]	3	7,0 ± 3,9%	5	14,7 ± 6,1%	
>36 мес. >36 months	2	4,7 ± 3,2%	6	17,6 ± 6,5%	

Ведущим симптомом, определяющим тяжесть состояния пациента и показания для госпитализации, являлось затрудненное дыхание, обусловленное развитием стеноза

гортани различной степени. В России принята классификация острого обструктивного ларингита по степени стеноза гортани (табл. 1).



**Рисунок 1.** Гендерная структура пациентов в зависимости от степени крупа  
**Figure 1.** Gender structure of patients depending on the degree of stenosis

Стеноз гортани первой степени диагностирован у 54,4 ± 5,6% больных (43/79 чел.), II степени — у 43,0 ± 5,6% (34/79 чел.) и только у 2 детей (2,5 ± 1,8%) тяжесть состояния была обусловлена развитием стеноза гортани III степени. При изучении выраженности степени стеноза гортани в зависимости от возраста пациентов, установлено, что стеноз гортани II и III степени развивался преимущественно у детей от 12 до 24 мес., тогда как у детей до 12 мес. преобладал круп I степени — 79,8 ± 4,4% (30/79 чел.) (табл. 2).

Также установлено статистически не значимое (p = 0,302) развитие крупа III степени у лиц мужского пола, в свою очередь круп I и II степени регистрировался у детей обоих полов, но различия были статистически недостоверны (p > 0,05) (рис. 1).

При анализе сроков развития стеноза гортани у пациентов с крупом отмечено, что в большинстве случаев стеноз

гортани развивался на второй ( $40,5 \pm 5,5\%$ , 32/79 чел.) и третий ( $27,8 \pm 5,0\%$ , 22/79 чел.) дни с момента появления респираторной симптоматики (рис. 2).

Для верификации этиологии ОРВИ всем пациентам с развитием крупа проводилось исследование назофарингеальных мазков методом ПЦР-РВ на респираторные вирусы. Установлено, что только у  $15,2 \pm 4,0\%$  (12/79 чел.) пациентов причиной крупа явилась сочетанная вирус-вирусная инфекция, тогда как у  $84,8 \pm 4,0\%$  (67/79 чел.) больных единственным этиологическим агентом являлся SARS-CoV-2 (рис. 3).

Изменения со стороны анализа периферической крови у детей с крупом на фоне COVID-19 не носили специфического характера и характеризовались умеренным лимфоцитозом у большинства госпитализированных пациентов ( $86,1 \pm 3,9\%$ , 68/79 чел.). Только в  $13,9 \pm 3,9\%$  (11/79 чел.) случаев отмечено повышение уровня лейкоцитов (средн. знач.  $12,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Показатели биохимического анализа крови у всех детей с крупом находились в пределах диапазона соответствующих референсных значений.

Развитие крупа является неотложным состоянием, которое требует безотлагательной медицинской помощи уже на догоспитальном этапе. Согласно международному консенсусу, а также рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, основу лечения острого обструктивного ларингита (крупа) составляют ингаляционные и системные глюкокортикостероиды. Для купирования крупа эффективно ингаляционное введение суспензии Будесонида через компрессорный небулайзер [13].

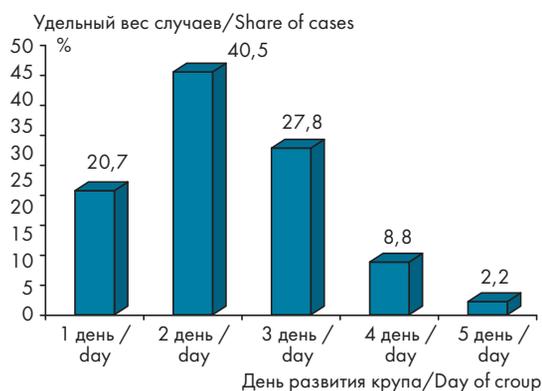
Анализ сопроводительных документов скорой медицинской помощи позволил установить низкую частоту применения на догоспитальном этапе ингаляционных глюкокортикостероидов, независимо от степени тяжести стеноза гортани ( $32,9 \pm 5,3\%$ , 26/79 чел.). Большинству пациентов ( $73,4 \pm 5,0\%$ , 58/79 чел.) с крупом ингаляционная терапия суспензией Будесонида была проведена в условиях приемного отделения инфекционного стационара.

Пациенты с развитием стеноза гортани III степени были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, один ребенок был переведен на АИВЛ до полного купирования стеноза. В качестве этиотропной терапии пациентов с развитием крупа на фоне COVID-19 с учетом ранее доказанной эффективности применялись препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий в сочетании с гелем для наружного и местного применения [14].

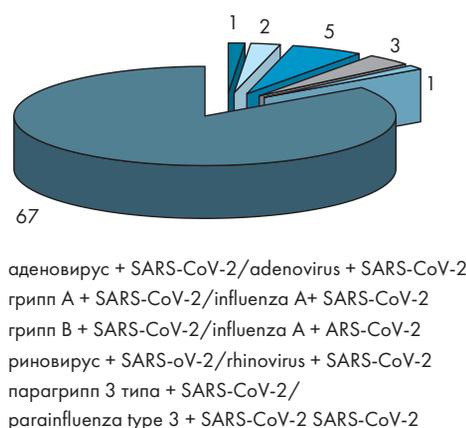
Явления стеноза гортани удалось полностью купировать в 1-е сутки госпитализации у большей части пациентов ( $59,5 \pm 5,5\%$ , 47/79 чел.), на 2-е сутки — у  $29,4 \pm 5,1\%$  (23/79 чел.) и на 3-и сутки — у  $11,4 \pm 3,6\%$  (9/79 чел.) больных с развитием крупа. У  $86,1 \pm 3,9\%$  (68 чел.) отмечено гладкое течение заболевания и только у  $13,9 \pm 3,9\%$  (11 чел., средний возраст  $30,5 \pm 1,6$  мес.) пациентов развился нисходящий трахеобронхит, что в свою очередь явилось причиной более длительной госпитализации. Среднее число дней госпитализации составило  $5,8 \pm 2,6$  к/дн.

### Заключение

Ретроспективный анализ 79 историй болезни пациентов с острым обструктивным ларингитом (крупом) у



**Рисунок 2.** Сроки развития крупа  
**Figure 2.** The timing of the development of croup



**Рисунок 3.** Этиологическая структура синдрома крупа (абс. чис.)  
**Figure 3.** Etiological structure of croup syndrome (abs. num.)

детей на фоне COVID-19 позволил выявить некоторые клинико-эпидемиологические особенности.

Поло-возрастная структура пациентов с крупом не претерпела изменений и характеризовалась преобладанием детей первого года жизни, преимущественно мужского пола ( $65,8\%$ ).

Факторами риска развития крупа у детей раннего возраста по-прежнему является отягощенный аллергологический анамнез ( $17,7\%$ ), частые эпизоды респираторно-вирусных инфекции ( $35,4\%$ ).

Обструктивный ларингит на фоне COVID-19 отличался скудностью катаральных симптомов, традиционно предшествующих развитию стеноза гортани. Клиническая картина крупа у большей части наблюдаемых пациентов, как правило, дебютировала лихорадкой, на фоне которой уже на вторые сутки развивался стеноз гортани ( $40,5\%$ ).

Несмотря на преобладание в возрастной структуре пациентов первого года жизни, стеноз гортани II и III степени развивались преимущественно в возрастном диапазоне 12–24 мес. ( $45,6\%$ ).

Развитие крупа у детей на фоне продолжающейся циркуляции SARS-CoV-2 необходимо рассматривать как одно

из клинических проявлений COVID-19, аналогично другим ОРВИ, протекающим с поражением слизистых оболочек респираторного тракта.

Своевременное назначение рациональной патогенети-

ческой (ингаляционной) и противовирусной терапии препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b позволяет в короткие сроки купировать стеноз гортани и способствует благоприятному исходу заболевания.

## Список литературы:

- Mehta N.S., Mytton O.T., Mullins E.W.S., Fowler T.A., Falconer C.L., Murphy O.B., Langenberg C., Jayatunga W.J.P., Eddy D.H., Nguyen-Van-Tam J.S. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9):2469–2479. doi.org/10.1093/cid/ciaa556
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7):747–754. doi.org/10.1002/jmv.25807
- Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh P.R. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3):371–372. doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011
- Kammoun R, Masmoudi K. Paediatric aspects of COVID-19: An update. *Respir. Med. Res.* 2020; 78:100765. doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100765
- Murata Y, Tomari K., Matsuoka T. Children with croup and SARS-CoV-2 infection during the large out break of Omicron. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022; 41(5):e249. doi.org/10.1097/INF.00000000000003484
- Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh P.R. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3):371–372. doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39(5): 355–368. doi.org/10.1097/INF.00000000000002660
- Johns Hopkins University Medicine. Coronavirus Resource Center. [Cited 2023 June 3]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv. Virus Res.* 2016; 96:219–243. doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.006
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16):1574–1581. doi.org/10.1001/jama.2020.5394
- Antoon J.W., Williams D.J., Thurm C., Bendel-Stenzel M., Spaulding A.B., Teufel R.J. 2nd, Reyes M.A., Shah S.S., Kenyon C.C., Hersh A.L., Florin T.A., Grijalva C.G. The COVID-19 pandemic and changes in healthcare utilization for pediatric respiratory and non respiratory illnesses in the United States. *J. Hosp. Med.* 2021; 16(5):294–297. doi.org/10.12788/jhm.3608.
- Суховецкая В.Ф., Осидак Л.В., Афанасьева В.С., Тимченко В.Н., Афанасьева О.И., Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Каплина Т.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит при респираторных вирусных моноинфекциях у детей, госпитализированных в стационары Санкт-Петербурга. *Детские инфекции.* 2017; 16(3):19–23. doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-19-23
- Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Urcus A, Almgren-Rachtan A. Factors affecting the choice of budesonide in the therapy of croup, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022; 39(5):893–901. doi.org/10.5114/ada.2022.120883
- Мартынова Г.П., Строганова М.А., Богвилене Я.А., Ахметова В.А., Иккес Л.А., Колодина А.А., Белкина А.Б., Карасев А.В. Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100(3):208–218. doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-208-218

## References:

- Mehta N.S., Mytton O.T., Mullins E.W.S., Fowler T.A., Falconer C.L., Murphy O.B., Langenberg C., Jayatunga W.J.P., Eddy D.H., Nguyen-Van-Tam J.S. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9):2469–2479. doi.org/10.1093/cid/ciaa556
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7):747–754. doi.org/10.1002/jmv.25807
- Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh P.R. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3):371–372. doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011
- Kammoun R, Masmoudi K. Paediatric aspects of COVID-19: An update. *Respir. Med. Res.* 2020; 78:100765. doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100765
- Murata Y, Tomari K., Matsuoka T. Children with croup and SARS-CoV-2 infection during the large out break of Omicron. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022; 41(5):e249. doi.org/10.1097/INF.00000000000003484
- Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh P.R. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3):371–372. doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39(5): 355–368. doi.org/10.1097/INF.00000000000002660
- Johns Hopkins University Medicine. Coronavirus Resource Center. [Cited 2023 June 3]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv. Virus Res.* 2016; 96:219–243. doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.006
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16):1574–1581. doi.org/10.1001/jama.2020.5394
- Antoon J.W., Williams D.J., Thurm C., Bendel-Stenzel M., Spaulding A.B., Teufel R.J. 2nd, Reyes M.A., Shah S.S., Kenyon C.C., Hersh A.L., Florin T.A., Grijalva C.G. The COVID-19 pandemic and changes in healthcare utilization for pediatric respiratory and non respiratory illnesses in the United States. *J. Hosp. Med.* 2021; 16(5):294–297. doi.org/10.12788/jhm.3608.
- Sukhovetskaya V.F., Osidak L.V., Afanasyeva V.S., Timchenko V.N., Afanasyeva O.I., Dondurey E.A., Obratzova E.V., Kaplina T.A. Acute stenosing laryngotracheitis in respiratory viral infections in children in the clinics of St. Petersburg. *Detskie Infektsii=Children's infections.* 2017; 16(3):19–23. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-19-23
- Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Urcus A, Almgren-Rachtan A. Factors affecting the choice of budesonide in the therapy of croup, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022; 39(5):893–901. doi.org/10.5114/ada.2022.120883
- Martynova G.P., Stroganova M.A., Bogvilene Ya.A., Akhmetova V.A., Ikkes L.A., Kolodina A.A., Belkina A.B., Karasev A.V. Optimization of antiviral therapy for a new coronavirus infection COVID-19 in children. *Pediatriya Zurnal im. G.N. Speranskogo.* 2021; 100(3):208–218. (In Russ.) doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-208-218

Статья поступила 05.07.23

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

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

# Клинико-лабораторные аспекты новой коронавирусной инфекции у новорожденных и детей грудного возраста

ЕРМАКОВА М. К., НАЙДЕНКИНА С. Н., МАТВЕЕВА Л. П.

Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Удмуртская Республика

**Цель:** выявление клинических и лабораторных аспектов новой коронавирусной инфекции у новорожденных и детей грудного возраста. **Материалы и методы:** проведен ретроспективный анализ 131 наблюдения новорожденных и детей грудного возраста, инфицированных SARS-CoV-2, получавших лечение в детских инфекционных отделениях г. Ижевска. **Результаты.** Течение коронавирусной инфекции у новорожденных и детей грудного возраста, заболевших в амбулаторных условиях и госпитализированных, не имело значимых специфических клинических и лабораторных особенностей и было схоже с симптомами основных респираторных инфекций. Среди госпитализированных у 80,9% детей преобладала легкая степень тяжести коронавирусной инфекции, у остальных детей отмечалось среднетяжелое течение. В клинической картине преобладали кашель (86,3%), заложенность носа (74%) и лихорадка (71,8%). Получены достоверные клинические различия у новорожденных в виде преобладания обструкции носовых ходов, а у грудных детей в преобладании лихорадки и сухого кашля. Пневмония была диагностирована в 19,1% случаев в виде нетяжелого, преимущественно двустороннего, поражения. **Ключевые слова:** вирус SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, новорожденные, дети грудного возраста

## Clinical and laboratory aspects of the new coronavirus infection in newborns and infants

Ermakova M. K., Najdyonkina S. N., Matveeva L. P.

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Udmurt Republic

**Purpose:** to identify clinical and laboratory aspects of a new coronavirus infection in newborns and infants. **Materials and methods:** a retrospective analysis of 131 observations of newborns and infants infected with SARS-CoV-2 treated in children's infectious diseases departments of Izhevsk was carried out. **Results.** The course of coronavirus infection in newborns and infants who became ill on an outpatient basis and were hospitalized did not have significant specific clinical and laboratory features and was similar to the symptoms of major respiratory infections. Among the hospitalized, 80.9% of children had a mild severity of coronavirus infection, the rest of the children had a moderate course. The clinical picture was dominated by cough (86.3%), nasal congestion (74%) and fever (71.8%). Significant clinical differences were obtained in newborns in the form of predominance of nasal obstruction, and in infants in the predominance of fever and dry cough. Pneumonia was diagnosed in 19.1% in the form of a mild, mainly bilateral lesion.

**Keywords:** SARS-CoV-2 virus, new coronavirus infection, COVID-19, newborns, infants

**Для цитирования:** Ермакова М.К., Найдёнкина С.Н., Матвеева Л.П. Клинико-лабораторные аспекты новой коронавирусной инфекции у новорожденных и детей грудного возраста. Детские инфекции. 2023; 22(4):15-19. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-15-19

**For citation:** Ermakova M.K., Najdyonkina S.N., Matveeva L.P. Clinical and laboratory aspects of the new coronavirus infection in newborns and infants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(4):15-19. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-15-19

### Информация об авторах:

Ермакова Маргарита Кузьминична (Ermakova M.), д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и профилактики детских болезней, Ижевская государственная медицинская академия; ermakovamk2@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8780-2994>

Найдёнкина Светлана Николаевна (Najdyonkina S.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и профилактики детских болезней, Ижевская государственная медицинская академия; najdenkina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4359-5844>

Матвеева Лариса Петровна (Matveeva L.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и профилактики детских болезней, Ижевская государственная медицинская академия; ms.lara.matveeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3824-0734>

С момента распространения по всему миру инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, учеными продолжают проводиться исследования всех аспектов инфекционного процесса. Большинство проведенных исследований посвящено взрослому населению, в основном, во время распространения классического штамма новой коронавирусной инфекции (НКВИ). Информация о заболеваемости и течении болезни в детской популяции практически отсутствует. Такая ситуация обусловлена редкими случаями инфицирования маленьких пациентов, особенно новорожденных детей, либо легкими проявлениями инфекции. По некоторым данным, распространенность НКВИ у детей различного возраста варьирует от 1 до 5% [1, 2]. В России число детей, заболевших в 2020 году, составило 8,4% [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения доля детей, инфицированных SARS-CoV2 составляет 7% от общего числа всех зарегистрированных случаев заболевания.

Новый тип из семейства коронавирусов способен к быстрой мутации. Одной из характерных черт мутировавших штаммов НКВИ является высокая вирулентность. Воз-

никающие семейные очаги инфекции способствуют распространению инфекции среди детей. В связи с этим, в январе-феврале 2022 г. в период распространения варианта «Омикрон» произошло резкое увеличение числа заболевших и госпитализированных детей с НКВИ [4], появились данные о тяжелых случаях заболевания у детей [5], о росте среди госпитализированных доли детей в возрасте первых 3 лет жизни [4].

К особенностям НКВИ у детей можно отнести бессимптомное течение заболевания, что отличает данную инфекцию от других вирусных инфекций респираторного тракта и также способствует распространению вируса SARS-CoV-2 [3, 6, 7, 8]. Бессимптомное течение у детей регистрируется в 69% случаев, а легкие проявления инфекционного процесса у 26–50% заболевших [9]. Отмечено, что у 10% детей встречаются случаи и крайне тяжелого течения НКВИ, которые требуют проведения лечения в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации [10].

В клинической картине НКВИ у большинства детей преобладают токсикоз и поражение дыхательной системы различной степени выраженности, в том числе с развитием

пневмонии у 15–64% детей и бронхоолита у 12% младенцев [11]. Отличительной чертой НКВИ является поражение обонятельных и вкусовых рецепторов. Дети дошкольного и младшего школьного возрастов не могут охарактеризовать симптомы anosмии и дисгевзии. В связи с этим, распространенность таких симптомов учитывается только у школьников. Нередко в инфекционный процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт [11, 12]. У некоторых пациентов развивается экзантема и другие проявления кожного синдрома [13, 14, 15]. Степень выраженности указанных симптомов и синдромов у детей варьирует [3].

Грудные дети — это возрастная категория с минимальным числом социальных контактов, они не посещают дошкольные учреждения, и поэтому редко болеют вирусными инфекциями, в том числе НКВИ. В литературе встречаются лишь единичные примеры, по которым распространенность НКВИ среди заболевших детей первого года жизни составляет 15% [15]. Но конкретных цифр заболеваемости этой возрастной группы нет ни в одной стране. Значительную часть всех случаев заболевания у детей связывают с контактами с инфицированными взрослыми. У новорожденных из семейного очага отмечалось более тяжелое течение заболевания, наличие пневмонии, что связывают с вероятностью большей степени инвазии при длительном контакте [16].

Внутриутробная передача НКВИ не доказана, но исследования в этом направлении продолжаются. Случаи заболевания НКВИ регистрируются и в периоде новорожденности. Имеет ли клиническая картина НКВИ у новорожденных детей особенности? Одни авторы указывают на бессимптомное течение у 47% инфицированных и развитие у половины детей среднетяжелой пневмонии [16], другие авторы отмечают преобладание легкого и среднетяжелого течения, отсутствие или редкие эпизоды лихорадки и других симптомов интоксикации, незначительные катаральные проявления, отмечены случаи вовлечения в патологический процесс толстого кишечника [17, 18]. Выздоровление у младенцев с НКВИ чаще наступает в течение 15–20 дней [16]. В статистике пандемии летальные случаи заболевания у новорожденных зарегистрированы в редких случаях, и связаны они с наличием сопутствующей патологии [17, 19].

Результаты лабораторной диагностики у инфицированных детей свидетельствуют о том, что в 75% случаев развивается лимфопения, у 50% инфицированных снижается уровень гемоглобина, у 85% детей увеличивается скорость оседания эритроцитов [17]. Повышение СРБ и прокальцитонина у детей являются маркерами неблагоприятного течения НКВИ, бактериальной суперинфекции и риска развития тяжелой формы НКВИ [18]. Повышение уровня Д-димера у пациентов с НКВИ является маркером неблагоприятного прогноза заболевания с развитием диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии [19]. Выявляемый у детей с НКВИ синдром цитолиза может быть проявлением не только повреждающего действия SARS-CoV-2 на печень, но и симптомом исходной патологии печени или токсического влияния медикаментов, а возможно гиперцитокинемии [20].

**Цель исследования:** выявление некоторых клинических и лабораторных аспектов течения НКВИ у новорожденных и детей грудного возраста.

## Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ наблюдения стационарных пациентов, получающих терапию по поводу НКВИ с ноября 2021 года по март 2022 года в детских инфекционных отделениях г. Ижевска, в том числе 52 ребенка периода новорожденности, 79 детей в возрасте до 1 года, всего 131 пациент. Среди новорожденных недоношенных детей не было.

Диагноз НКВИ устанавливался пациентам при обнаружении РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции.

Полученные результаты обработаны с помощью статистических программ Statistica for Windows. Достоверность различий в группе новорожденных и детей старше 1 месяца оценены с помощью t-критерия Student.

## Результаты и их обсуждение

Контакт с больным НКВИ внутри семьи был выявлен у большинства заболевших детей (74,0%). Клинические проявления НКВИ характеризовались неспецифичностью симптомов и были характерны для большинства острых респираторных вирусных инфекций. Раннее обращение за медицинской помощью и госпитализация в стационар в первые три дня болезни зарегистрировано в 91,6% случаев. На 4–5-й день от начала заболевания поступили в стационар 8,4% детей.

Изучение анамнеза показало, что 90,8% детей родилось от повторных беременностей. Гестоз беременных выявлен у 48,8% женщин. Хронические соматические заболевания зарегистрированы у 37,4% женщин, из них хронический пиелонефрит у 23,7%. Гинекологические заболевания выявлены у 19,1% беременных. Течение беременности осложнилось наложением острой респираторной вирусной инфекции у 21,4%, COVID-19 — у 8,4% беременных. Роды путем кесарева сечения отмечены у 29,8% женщин. В целом неблагоприятное течение беременности, наличие соматической и гинекологической патологии выявлено у 64,1% женщин. В целом, 91,1% детей родились от проблемной беременности и родов.

Среди госпитализированных у 80,9% детей преобладала легкая степень тяжести НКВИ, у остальных детей отмечалось среднетяжелое течение. Тяжелая степень НКВИ не зарегистрирована ни у одного ребенка.

По результатам обследования пациентов с НКВИ в стационаре топика поражения респираторного тракта была представлена следующим образом: в 67,2% случаев диагностировались ринит и фарингит, в 19,1% случаев внебольничная пневмония, у 13,7% детей — острый бронхит. Одышка, цианоз у пациентов с пневмонией возникали обычно после первой недели заболевания, что сопровождалось такими симптомами, как недомогание или беспокойство, снижение аппетита и активности. У детей редко наблюдалось снижение сатурации кислорода. Из 25 детей с пневмонией снижение sPO<sub>2</sub> до 93% было выявлено только у двух пациентов. В условиях стационара всем детям была проведена рентгенограмма органов грудной клетки. Проявления пневмонии описывались как ассиметричная инфильтрация с нечеткими контурами, чаще в обоих легких.

Наиболее частыми симптомами у детей были лихорадка, кашель и явления ринита. Повышение температуры выявлено у 71,8% человек, при этом среди новорожденных

**Таблица 1.** Основные клинические симптомы НКВИ у новорожденных и детей старше 1 месяца  
**Table 1.** The main clinical symptoms of new coronavirus infection in newborns and children older than 1 month

Симптомы Symptoms	Новорожденные Newborns (n = 52)		Дети старше 1 мес. Children older than 1 month (n = 79)		Всего Total (n = 131)	
	абс	M ± m	Абс	M ± m	абс	M ± m
Лихорадка / Fever	22	43,7 ± 6,9	72	91,1 ± 3,3*	94	71,8 ± 3,9
Кашель / Cough	36	69,2 ± 6,4	77	97,5 ± 1,8*	113	86,3 ± 3,0
Заложенность носа / Nasal congestion	49	94,2 ± 3,3*	48	60,8 ± 5,5	97	74,0 ± 3,8
Беспокойство, капризность (миалгия, головная боль) Anxiety, moodiness (myalgia, headache)	16	30,8 ± 6,4	21	26,6 ± 4,9	37	28,2 ± 3,9
Вялость, сонливость / Lethargy, drowsiness	8	15,4 ± 5,0	12	15,2 ± 4,0	20	15,3 ± 3,1
Снижение аппетита и его отсутствие Decreased appetite and lack of it	10	19,2 ± 5,4	19	24,1 ± 4,8	29	22,1 ± 3,6
Рвота / Vomiting	7	13,5 ± 4,7	9	11,4 ± 3,6	16	12,2 ± 2,8
Жидкий стул / Liquid stool	9	17,3 ± 5,2	21	26,6 ± 4,9	30	29,8 ± 3,9
Экзантема / Exanthema	2	3,8 ± 2,6	5	6,3 ± 2,7	7	5,3 ± 1,9

\* —  $p < 0,001$

лихорадка регистрировалась у 43,7% ± 6,9 детей, а у пациентов старше 1 месяца — у 91,1% ± 3,3,  $p < 0,001$ . Преимущественно регистрировалась фебрильная лихорадка в 71,8% случаев, у 19,1% отмечалась субфебрильная температура, у 9,1% пациентов температура оставалась в пределах нормальных цифр.

Ведущим респираторным симптомом у 69,2 ± 6,4% новорожденных детей и 97,5 ± 1,8% детей старше 1 месяца являлся кашель, ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Кашель был преимущественно сухим у 77,9%, носил навязчивый характер у 32,7% детей. Влажный кашель с выделением светлой мокроты регистрировался у 22,1% больных и сопровождался умеренной одышкой у 15,0% госпитализированных. Заложенность носа беспокоила 74,0% пациентов, среди новорожденных данный симптом отмечался у 94,2 ± 3,3% детей, что было достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у детей старше 1 месяца (60,8 ± 5,5%).

То есть, у новорожденных детей лихорадка и кашель встречались достоверно реже, а заложенность носа достоверно чаще, чем у детей старше 1 мес. Остальные симптомы НКВИ встречались реже, чем лихорадка, кашель и заложенность носа. Катаральный синдром максимально был выражен на 3–5-й день госпитализации, у 84,7% пациентов он сочетался с выраженной гиперемией слизистой ротоглотки.

У новорожденных, так же, как и у грудных детей, такие симптомы, как вялость, отказ от еды чаще отмечались на фоне повышенной температуры тела. Интоксикационный синдром, сопровождающийся беспокойством, выявлен у 28,2%, сонливостью у 15,3%, снижением аппетита у 22,1% и гипертермией у 71,8% детей. Специфическим проявлением интоксикационного синдрома, практически у всех пациентов было его нарастание ко 2–3 дню заболевания с постепенным снижением интенсивности к 7–8 дню болезни.

Таким образом, в клинических проявлениях у большинства наблюдаемых нами пациентов доминировали лихорадка и поражение верхних дыхательных путей, свойственные также большинству других вирусных инфекций

респираторного тракта, что согласуется с данными исследования Османова И.М. и соавторов [4], Шахмаевой М.А. и соавторов [18]. Но были некоторые различия у новорожденных и детей старше 1 месяца: у новорожденных преобладал симптом обструкции носовых ходов (94,2%), у грудных детей — лихорадка (91,1%) и кашель (97,5%).

У части пациентов течение НКВИ сопровождалось развитием синдрома диспепсии. У 12,2% детей грудного возраста это были тошнота и рвота, у 29,8% детей — боль в животе и жидкий стул, что согласуется с данными Мартыновой Г.П. и соавторов [11] и Zimmermann P., Curtis N. [12].

Любой инфекционный процесс сопровождается изменениями в клинических и биохимических лабораторных показателях. По нашим данным, существенных различий в анализах крови у новорожденных и детей грудного возраста с НКВИ выявлено не было. Нормальный уровень лейкоцитов в периферической крови был у 52,7% пациентов, в среднем этот показатель составил  $7,6 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ . Умеренная лейкопения с показателем  $3,6 \pm 0,97 \times 10^9/\text{л}$  была выявлена у 35,1% больных детей. Лейкоцитоз в нашем исследовании оказался не типичным проявлением инфекции. Уровень лейкоцитов  $13,7 \pm 1,8 \times 10^9/\text{л}$  и выше был отмечен только у 12,2% обследованных. У каждого второго ребенка (51,9%) выявлялась лимфопения ( $29,4 \pm 3,3\%$ ), что согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов [18, 20]. Ускоренное СОЭ, в среднем  $24,6 \pm 3,4 \text{ мм/ч}$ , было у 32,8% госпитализированных детей, т. е. у большинства пациентов периода новорожденности и грудного возраста с коронавирусной инфекцией этот показатель оставался в пределах нормальных величин. Значимых изменений со стороны уровня тромбоцитов в нашем исследовании не выявлено, в сравнении с литературными данными о преобладании тромбоцитоза [16, 20].

В биохимическом анализе крови у 35,1% пациентов отмечено повышение маркера воспаления С-реактивного белка  $>10 \text{ мг/л}$ , в среднем  $17,0 \pm 3,9 \text{ мг/л}$  (колебания от 10,5 до 191,3 мг/л). Сочетание повышения С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов косвенно свидетельствовало о возникновении бактериального инфици-

рования. Это требовало рассмотрения вопроса о назначении дополнительно антибактериальной терапии. В нашем исследовании маркеры воспаления присутствовали более, чем у трети пациентов. Повышение уровня прокальцитонина было выявлено лишь у 3,8% больных с пневмонией.

Уровень Д-димера был выше нормы у 35,9% пациентов, что свидетельствовало о том, что не только взрослое население, но и дети грудного возраста, инфицированные SARS-CoV-2, были подвержены процессам тромбообразования. Показатели колебались от 562,0 до 3800 нг/мл, составив в среднем  $617,3 \pm 54,4$  нг/мл.

Повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 2–2,5 раза отмечалось у 13,7 и 14,5% пациентов соответственно. Повышения содержания общего билирубина и креатинина в сыворотке крови у больных не выявлено. Содержание калия, натрия и хлора у детей было в пределах нормальных величин. Достоверной корреляции между клиническими проявлениями и лабораторными показателями выявлено не было. Достоверных различий в показателях лабораторной диагностики у новорожденных и детей старше 1 месяца не выявлено.

Длительность инфекционного процесса составляла 1–2 недели. После выписки из стационара диспансерное наблюдение за детьми продолжалось в течение месяца на педиатрическом участке. Исход заболевания у всех детей был благоприятным, никаких осложнений не наблюдалось, выздоровление наступило через 1–2 недели от начала заболевания.

## Заключение

Таким образом, течение НКВИ, вызванной SARS-CoV-2, в условиях эпидемического подъема заболе-

ваемости вариантами «Дельта» и «Омикрон» в 2021–2022 г. у новорожденных и детей грудного возраста не имело значимых специфических клинических и лабораторных особенностей. Среди госпитализированных у 80,9% детей преобладала легкая степень тяжести НКВИ, у остальных детей отмечалось среднетяжелое течение. Тяжелая степень НКВИ не зарегистрирована ни у одного ребенка.

В клинической картине НКВИ преобладал кашель (86,3%), заложенность носа (74%) и лихорадка (71,8%). Полученные достоверные клинические различия у новорожденных в виде преобладания обструкции носовых ходов, а у грудных детей в преобладании лихорадки и сухого кашля возможно характерны для течения большинства респираторных инфекций в данном возрасте.

Развитие внебольничной нетяжелой пневмония в 19,1% случаев сопровождалось развитием одышки, цианоза обычно после первой недели заболевания, сопровождалось вялостью или беспокойством, снижением аппетита, без снижения сатурации кислорода, с преобладанием двустороннего поражения.

В лабораторных данных чаще встречались лимфопения — у 51,9% детей, умеренная лейкопения — у 35,1% пациентов. У трети госпитализированных выявлено ускоренное СОЭ и повышение С-реактивного белка — в 32,8% и 35,1% случаев соответственно. У части детей наблюдалось повышение Д-димера (35,9%) и синдром цитоллиза.

Комплексный подход к изучению клинических особенностей и диагностических маркеров, механизмов патогенеза инфекционного процесса НКВИ у детей разного возраста способствует накоплению новых знаний и опыта в лечении инфекции, прогнозе на развитие жизнеугрожающих осложнений и их профилактике.

## Список литературы:

1. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17(2):85–94. DOI:10.15690/рf.v17i2.2094
2. Носырева С.Ю., Паньков А.С., Корнеев А.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: клинико-лабораторные и диагностические аспекты. *Детские инфекции*. 2021; 20(3): 23–28. DOI:10.22627/2072-8107-2021-20-3-23-28
3. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(6): 57–62. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
4. Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Борзакова С.Н., Юдина А.Е., Миронова А.К., Винокуров А.В. Особенности клинических проявлений и терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей раннего возраста в период распространения варианта «Омикрон». *Практика педиатра*. 2020; 2: 60–64.
5. Martin B. et al. Acute upper airway disease in children with the omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2: a report from the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Pediatrics*. 2022; 176(8):819–821. DOI:10.1001/jamapediatrics.2022.1110
6. Иванова Р.А., Скрипченко Н.В., Вишневецкая Т.В., Исанкина Л.Н., Прудова Л.А., Пиратова О.П., Миненок Ю.А., Кацьева Л.Я., Майзельс М.Л., Шакмаева М.А., Старцева Ю.В., Гайдук М.К. COVID-19 у детей в мегаполисе: клинико-эпидемиологические и терапевтические аспекты. *Практическая медицина*. 2020; 18(6): 119–127. DOI:10.32000/2072-1757-2020-6-119-127
7. Малых А.Л., Ибрагимов Б.А., Малых Д.А., Качагин А.А. Современные особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей и подростков. *Современные проблемы науки и образования*. 2022. 2:86–104. [Электронный ресурс]. DOI:10.17513/spno.31751

## References:

1. Namazova-Baranova L.S. Coronavirus infection (COVID-19) in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya=Pediatric Pharmacology*. 2020; 17(2): 85–94. (In Russ.) DOI:10.15690/рf.v17i2.2094
2. Nosyreva S.Yu., Pankov A.S., Korneev A.G. New coronavirus infection (COVID-19) in children: clinical, laboratory and diagnostic aspects. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3): 23–28. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2021-20-3-23-28
3. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus infection with COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo=G.N. Speransky Pediatrics*. 2020; 99(6): 57–62. (In Russ.) DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
4. Osmanov I.M., Mazankova L.N., Borzakova S.N., Yudina A.E., Mironova A.K., Vinokurov A.V. Features of clinical manifestations and therapy of new coronavirus infection (COVID-19) in young children during the spread of the «Omicron» variant. *Praktika Pediatra=Pediatrician's Practice*. 2020; 2: 60–64. (In Russ.)
5. Martin B., et al. Acute upper airway disease in children with the omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2: a report from the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Pediatrics*. 2022; 176(8):819–821. DOI:10.1001/jamapediatrics.2022.1110
6. Ivanova R.A., Skripchenko N.V., Vishnevskaya T.V., Isankina L.N., Prudova L.A., Startseva Yu.V., Gaiduk M.K. COVID-19 in children in a megalopolis: clinical-epidemiological and therapeutic aspects. *Prakticheskaya Medicina=Practical Medicine*. 2020; 18(6): 119–127. (In Russ.) DOI:10.32000/2072-1757-2020-6-119-127
7. Malykh A.L., Ibragimov B.A., Malykh D.A., Kachagin A.A. Modern peculiarities of the course of a new coronavirus infection in children and adolescents. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya=Modern problems of science and education*. 2022. 2: 86–104. [Electronic resource]. (In Russ.) DOI:10.17513/spno.31751

8. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov' e rebenka=Child's Health*. 2020; 15(2): 133–144. DOI:10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
9. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaefemia F.J., Otheo E., Moraleda C., Calvo C. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA pediatrics*. 2021; 175(3): 316–317. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
10. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечение заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. (03.07.2020): 74с.
11. Мартынова Г.П., Строгонова М.А., Богвилене Я.А., Ахметова В.А., Белкина А.Б., Колодина А.А. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей г. Красноярск. *Лечение и профилактика*. 2021; 11(1): 5–12.
12. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020; 39(5):355–368. DOI:10.1097/INF.0000000000002660
13. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2021; 25(1):16–24. DOI:10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24
14. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афуков И.И., Драчева Н.А., Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., Акимкин В.Г., Плоскирева А.А., Таранов Л.О. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020–2021 гг. *Детские инфекции*. 2021; 20(3):5–10. DOI:10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10
15. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in china. *Pediatrics*. 2020: 1–10. doi.org/10.1542/peds.2020-0702
16. Голенецкая Е.С, Толстикова Т.В., Брегель Л.В., Белькова Т.Ю. О клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции у новорожденных. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022. (1):66–71. DOI: 0/20333/25000136-2022-1-66-71
17. Kharitonova N., Basargina M., Illarionova M., Nesterovich M. The course of new coronavirus in newborn infants. *Russian Pediatric Journal*. 2022; 25(1):61–65. DOI:10.46563/1560-9561-2022-25-1-61-65
18. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Начинкина Т.А., Тetyushin K.V., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Afanasyeva O.I. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021; 20(2): 5–9. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
19. Голикова Н.М., Иванов С.В. Коронавирусная инфекция у новорожденных и развитие со-путствующих заболеваний. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 3(1):91
20. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020; 63(3): 364–374. DOI:10.1007/s11427-020-1643-8
21. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chimica Acta*. 2020; 505:190–191. DOI:10.1016/j.cca.2020.03.004
22. Lippi G, Favaloro E.J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost*. 2020; 120(5): 876–878. DOI:10.1055/s-0040-1709650
23. Zippi M, Fiorino S, Occhigrossi G, Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis. *World J Clin Cases*. 2020; 8:1385–1390. DOI:10.12998/wjcc.v8.i8.1385
8. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov' e rebenka=Child's Health*. 2020; 15(2): 133–144. (In Russ.) DOI:10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
9. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaefemia F.J., Otheo E., Moraleda C., Calvo C. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics*. 2021; 175(3): 316–317. DOI:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
10. Methodological recommendations. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. (03.07.2020):74. (In Russ.).
11. Martynova G.P., Stroganova M.A., Bogvilene Ya.A., Akhmetova V.A., Belkina A.B., Kolodina A.A. Clinical and epidemiological features of the new coronavirus infection COVID-19 in children of Krasnoyarsk. *Lechenie i Profilaktika=Treatment and Prevention*. 2021; 11(1): 5–12. (In Russ.)
12. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020; 39(5): 355–368. DOI:10.1097/INF.0000000000002660
13. Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Rudikova E.V. Skin lesions in children with a new coronavirus infection COVID-19. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov= Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2021; 25(1):16–24. (In Russ.) DOI:10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24
14. Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Dracheva N.A., Mamakhov A.B., Gutyrychik T.A., Akimkin V.G., Ploskireva A.A., Taranov L.O. Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children in periods of rising morbidity in the city of Moscow in 2020–2021. *Deitskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3):5–10. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10
15. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in china. *Pediatrics*. 2020: 1–10. doi.org/10.1542/peds.2020-0702
16. Golenetskaya ES, Tolstikova TV, Bregel LV, Belkova TY. On clinical manifestations of the new coronavirus infection in newborn. *Siberian Medical Review*. 2022; (1):66–71. (In Russ.) DOI:10/20333/25000136-2022-1-66-71
17. Kharitonova N, Basargina M, Illarionova M, Nesterovich M. The course of new coronavirus in newborn infants. *Russian Pediatric Journal*. 2022; 25(1):61–65. DOI:10.46563/1560-9561-2022-25-1-61-65
18. Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N., Nachinkina T.A., Tetyushin K.V., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Afanasyeva O.I. Features of new coronavirus infection in children of different ages. *Deitskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):5–9. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
19. Golikova NM, Ivanov SV. Coronavirus infection and comorbidities development in newborns. *Russian Pediatric Journal*. 2022; 3(1):91 (In Russ.)
20. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020; 63(3):364–374. DOI:10.1007/s11427-020-1643-8
21. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chimica Acta*. 2020; 505:190–191. DOI:10.1016/j.cca.2020.03.004
22. Lippi G, Favaloro E.J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost*. 2020; 120(5):876–878. DOI:10.1055/s-0040-1709650
23. Zippi M, Fiorino S, Occhigrossi G, Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis. *World J Clin Cases*. 2020; 8:1385–1390. DOI:10.12998/wjcc.v8.i8.1385

Статья поступила 09.03.2023

**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.

# Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разного возраста в острый и отдаленный после болезни периоды

Оленькова О. М.<sup>1</sup>, Ковтун О. П.<sup>2</sup>, Бейкин Я. Б.<sup>1</sup>, Соколова А. С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ СО Клинико-диагностический центр г. Екатеринбург,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup>ГАУЗ СО Детская городская больница №11

**Цель:** установить клинико-иммунологические особенности COVID-19 у детей и оценить состояние иммунной системы в отдаленный после перенесенной инфекции период. **Материалы и методы.** Проведено наблюдательное когортное ретроспективное исследование у 87 детей с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Всем пациентам проводилась оценка состояния иммунной системы в начале заболевания и через  $152 \pm 11,57$  дня от начала болезни. Контрольные группы составили практически здоровые дети 8–14 лет ( $n = 26$ ) и 15–18 лет ( $n = 33$ ), не имевшие в анамнезе указания на перенесенную коронавирусную инфекцию, что верифицировано серологическими тестами. **Результаты.** Из числа заболевших мальчики составили 72,2% ( $p < 0,001$ ). Клиническая картина COVID-19 определялась наличием интоксикационного и респираторного синдромов. Основными признаками были повышение температуры, малопродуктивный кашель, отделяемое из носа, боль и/или першение в горле. В 35,2% случаев у детей отмечено наличие сопутствующей патологии. В дебюте заболевания у пациентов 8–14 лет выявлено снижение количества нейтрофилов ( $p < 0,001$ ) и их поглотительной активности ( $p = 0,01$ ), повышенный уровень CD3+HLA-DR+ ( $p < 0,001$ ), низкое содержание сывороточных IgM ( $p < 0,001$ ), наличие специфических IgM к SARS-CoV-2; высокое содержание ЦИК ( $p < 0,001$ ). У детей 15–18 лет выявлено увеличение содержания CD3+HLA-DR+ ( $p < 0,001$ ), TNK-клеток ( $p < 0,05$ ), сниженный уровень общих сывороточных IgM и IgG ( $p < 0,001$ ). В отдаленный после инфицирования период у пациентов 8–14 лет сохраняются изменения, выявленные в дебюте заболевания, а также отмечается снижение количества моноцитов ( $p < 0,05$ ), увеличение уровня В-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). В группе 15–18 лет отмечено нарастание бактерицидной активности лейкоцитов ( $p = 0,03$ ) и поглотительной активности моноцитов ( $p < 0,01$ ). **Заключение.** Заболевание COVID-19 протекало преимущественно в среднетяжелой форме. На начальном этапе новой коронавирусной инфекции отмечена недостаточность гуморального звена, а у детей раннего школьного возраста и недостаточность факторов врожденного иммунитета. В отдаленный период сохраняются отклонения в показателях иммунограммы. Есть вероятность формирования групп риска среди детей по иммунной недостаточности, что требует дополнительного наблюдения и реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** дети, клинические симптомы, иммунитет, COVID-19

## Comparative clinical and immunological characteristics of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children of different ages in acute and long-term periods after illness

Olenkova O. M.<sup>1</sup>, Kovtun O. P.<sup>2</sup>, Beikin Ya. B.<sup>3</sup>, Sokolova A. S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Medical Institution, Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ural State Medical University

<sup>3</sup>Children's City Hospital No. 11, Ekaterinburg, Russia

**The purpose** of the study is to establish the clinical and immunological characteristics of COVID-19 in children and to assess the state of the immune system in the long-term period after the infection. **Materials and methods.** An observational cohort retrospective study was conducted, which included the results of an examination of 87 children with confirmed new coronavirus infection (COVID-19). All patients underwent laboratory examination to assess the state of the immune system at the onset of the disease and  $152 \pm 11.57$  days after the onset of the disease. The control groups consisted of practically healthy children 8–14 ( $n = 26$ ) and 15–18 years old ( $n = 33$ ), who had no history of coronavirus infection, which was verified by serological tests. **Results.** Of the sick people, 72.2% were boys ( $p < 0.001$ ). The clinical picture of COVID-19 was determined by the presence of intoxication and respiratory syndromes. The main signs were fever, unproductive cough, nasal discharge, pain and/or sore throat. In 35.2% of cases, children had concomitant pathology. At the onset of the disease in patients aged 8–14 years, a decrease in the number of neutrophils ( $p < 0.001$ ) and their absorption activity ( $p = 0.01$ ), an increased level of CD3+HLA-DR+ ( $p < 0.001$ ), and a low level of serum IgM were detected ( $p < 0.001$ ), were detected the presence of specific IgM to SARS-CoV-2; high content of Circulating immune complexes ( $p < 0.001$ ). In children aged 15–18 years, an increase in the content of CD3+HLA-DR+ ( $p < 0.001$ ), TNK-cells ( $p < 0.05$ ), and a decreased level of total serum IgM and IgG ( $p < 0.001$ ) were detected. In the long-term period after infection, in patients 8–14 years old, the changes identified at the onset of the disease persist, and there is also a decrease in the number of monocytes ( $p < 0.05$ ) and an increase in the level of B-lymphocytes ( $p < 0.05$ ). In the group of 15–18 years old, there was an increase in the bactericidal activity of leukocytes ( $p = 0.03$ ) and the absorption activity of monocytes ( $p < 0.01$ ). **Conclusion.** The disease proceeded mainly in a moderate form. At the initial stage of the new coronavirus infection, there was a deficiency of the humoral component, and in children of early school age, a deficiency of innate immune factors. In the long-term period, deviations in immunogram parameters persist. There is a possibility of the formation of risk groups among children for immune deficiency, which requires additional monitoring and rehabilitation measures.

**Keywords:** children, clinical symptoms, immunity, COVID-19

**Для цитирования:** Оленькова О.М., Ковтун О.П., Бейкин Я.Б., Соколова А.С. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разного возраста в острый и отдаленный после болезни периоды. *Детские инфекции*. 2023; 22(3):20-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-20-27

**For citation:** Olenkova O.M., Kovtun O.P., Beikin Ya.B., Sokolova A.S. Comparative clinical and immunological characteristics of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children of different ages in acute and long-term periods after illness. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):20-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-20-27

#### Информация об авторах:

Оленькова Ольга Михайловна (Olenkova O.), к.м.н., зав. лаб. молекулярно-биологических методов исследования, Клинико-диагностический центр, г. Екатеринбург; dcldivir@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7360-5535>

Ковтун Ольга Петровна (Kovtun O.), д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; usma@usma.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Бейкин Яков Борисович (Beikin Ya.), д.м.н., профессор, <https://orcid.org/0000-0001-8622-1602>

Соколова Анна Сергеевна (Sokolova A), к.м.н., главный врач ГАУЗ СО «Детская городская больница №11»; [dgb11-office@ya.ru; https://orcid.org/0000-0002-8250-7010](https://orcid.org/0000-0002-8250-7010)

Коронавирусную инфекцию в настоящее время можно назвать социально-значимой проблемой во всем мире, включая Россию [1]. Всего за весь период пандемии (на 22.03.2022) зарегистрировано 676 570 149 случаев заражения, в России — 22 537 883 [стопкоронавирус.рф], в Свердловской области — 584 883 [www.66rosposrebнадзор.ru]. Многие аспекты, касающиеся COVID-19, представляют научный и практический интерес, продолжают активно изучаться. Особую настороженность вызывают пациенты педиатрического профиля. Актуальные отчеты по различным странам подтверждают тот факт, что дети и подростки составляют малую долю (1–5%) от общего числа заболевших COVID-19, причем отмечается, что заболеваемость увеличивается с возрастом [2, 3]. По данным Министерства здравоохранения РФ, среди всех случаев заболеваний новой коронавирусной инфекцией в России на детей приходится 12–13%, при этом более 65% от общего количества заболевших детей составляют школьники от 7 до 17 лет [4, 5, 6].

Предполагаемую относительную устойчивость детского населения к SARS-CoV-2 ученые пытаются объяснить целым рядом причин. Очевидно, что эпидемиологически дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа поездок, общения и передвижения. Возможно, что низкая заболеваемость детей связана с более высокими уровнями циркулирующих ACE2 или иными особенностями рецепторного аппарата [5]. Существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые угасают с возрастом [7]. Имеется также гипотеза о том, что высокая колонизация слизистой оболочки вирусами и бактериями может ограничить рост SARS-CoV-2 за счет микробных взаимодействий и конкуренции [8]. К другим возможным причинам относят более благоприятное состояние слизистой оболочки дыхательных путей из-за отсутствия неблагоприятного действия табака и загрязненного воздуха и меньшее количество хронических заболеваний в отличие от взрослых [9].

COVID-19 — это болезнь, ассоциированная с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8+-цитотоксических лимфоцитов) иммунитета. В настоящее время достоверно установлено, что более энергичный иммунный ответ у взрослых на инфицирование SARS-CoV-2 (в отличие от детей) может приводить к возникновению «цитокинового шторма» и развитию тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19 [9, 10, 11].

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 от 14.12.2022 МЗ РФ, клиническими вариантами и проявлениями COVID-19 могут быть:

— ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);

- Пневмония без дыхательной недостаточности;
- ОРДС (пневмония с острой дыхательной недостаточностью);
- Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;
- ДВС-синдром, тромбозы и тромбоземболии.

Течение болезни может регистрироваться в бессимптомной, легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формах (Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), Департамент здравоохранения города Москвы, 2021). У большинства детей заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме. При наличии клинической симптоматики наиболее частыми признаками являются лихорадка, непродуктивный кашель, признаки интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). У некоторых пациентов отмечается боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота). Диарея у детей на фоне COVID-19 встречается чаще, чем у взрослых [6, 12, 13].

Несмотря на то, что в большинстве случаев COVID-19 у детей протекает достаточно легко или даже бессимптомно, у педиатров, инфекционистов, иммунологов остаются вопросы по поводу возможных последствий перенесенной инфекции у детей [14, 15, 16, 17, 18, 19].

**Цель исследования** — установить клинико-иммунологические особенности COVID-19 у детей и оценить состояние иммунной системы в отдаленный после перенесенной инфекции период.

#### Материалы и методы исследования

Проведено наблюдательное когортное ретроспективное исследование, в которое вошли результаты анализа «Медицинской карты стационарного больного» 87 детей с подтвержденным COVID-19 в период 2020–2021 г. в г. Екатеринбурге, госпитализированных в отделения ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница №11». Всем пациентам было проведено лабораторное обследование с целью оценки состояния иммунной системы в начале заболевания и через 5 месяцев ( $152 \pm 11,57$  день) от начала болезни. Группы сравнения составили здоровые дети 8–14 лет ( $n = 26$ ) и 15–18 лет ( $n = 33$ ), у которых доказано отсутствие инфекции на всех этапах исследования 1.

Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 проводили методом ПЦР с использованием наборов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), МагноПрайм ФАСТ-Р (ООО «НекстБио»), «АмплиСенс®Cov-Bat-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Параметры общего анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе BC-380 Mindray; основные субпопуляции лимфоцитов — методом проточной цитометрии на анализаторе Facs Canto II (Becton Dickinson); общие сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM и IgG — методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-680; уровень циркулирующих

**Таблица 1.** Клинические признаки COVID-19 у детей (%)  
**Table 1.** Clinical signs of COVID-19 in children (%)

Симптомы	8–14 лет (n = 29)	15–18 лет (n = 25)	Симптомы	8–14 лет (n = 29)	15–18 лет (n = 25)
	n / %	n / %		n / %	n / %
Температура:	28/96,5	21/84	Изменение вкуса	1/3,4	0
–37–38°C	21/72,4	14/56	Аносмия	4/13,8	5/20
–38–39°C	7/24,1	8/32	Тошнота/рвота	1/3,4	0
– выше 39°C	1/3,4	2/8	Боль в животе	1/3,4	0
Слабость	14/48,3	19/76	Обложенность языка	8/27,6	7/28
Кашель	14/48,3	17/68	Нарушение стула	1/3,4	1/4
Одышка	0	1/4	Головокружение	0	1/4
Затруднение дыхания	1/3,4	4/16	Кровоизлияние в склеру	1/3,4	0
Боль в грудной клетке	0	12/12	Головная боль	4/13,8	4/16
Жесткое дыхание (ауск)	25/86,2	21/84	Миндалины I ст.	17/58,6	9/36
Хрипы в легких влажные	2/6,9	3/12	Миндалины II ст.	2/6,9	11/44
Хрипы в легких сухие	3/10,3	4/16	Лимфоузлы увеличены	1/3,4	1/4
Гиперемия зева	28/96,5	24/96	Состояние средней тяжести:	22/75,9	21/84
Боль/першение в горле	3/10,3	6/24	– синдром интоксикации	11/37,9	11/44
Сыпь	2/6,9	7/28	– респираторный синдром	5/17,2	10/40
Бледность кожи	0	1/4	– дыхательная недостаточность	1/3,4	0
Снижение аппетита	8/27,6	7/28	Отделяемое из носовых ходов	19/65,5	14/56

иммунных комплексов — методом иммунопреципитации в растворе ПЭГ-6000; поглотительную и бактерицидную активность лейкоцитов оценивали методом проточной цитофлуориметрии.

Наличие специфических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови определяли с использованием тест-систем для иммуноферментного анализа производства АО «Вектор Бест».

Результаты номинальных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для оценки различий использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows. Значимость различий средних величин и частоты выявляемости признаков в различных группах оценивали с помощью параметрических параметров с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Критериями включения были возраст пациентов и наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (U 07.1).

## Результаты и их обсуждение

### Клиническая картина COVID-19 у детей.

Было выделено две группы: дети 8–14 лет ( $n = 29$ ) и 15–18 лет ( $n = 25$ ). Из числа заболевших мальчики составили 72,2%, девочки — 27,8% ( $p < 0,001$ ). В стационар дети были доставлены в большинстве случаев бригадами СМП (83,3%), либо были переведены из других лечебных учреждений города и области. Дети поступали на  $5,42 \pm 0,61$  день болезни. Длительность лечения в условиях больницы в среднем составляла  $13,8 \pm 0,93$  дней. Удовлетворительное состояние пациентов отмечали на  $8,14 \pm 0,5$  день. Заболевание в 44 случаях (81,5%) проте-

кало в легкой форме, в 12 случаях (22,2%) — в среднетяжелой, в 1 случае — в тяжелой форме. Всем поступившим в лечебное учреждение было проведено рентгенологическое обследование, в результате которого в 9 случаях были выявлены признаки развития пневмонии (16,6%).

У детей 8–14 лет при поступлении в стационар отмечали наличие субфебрильной температуры в 72,4% случаев. Температура 38–39°C была у 24,1%, у 1 ребенка — выше 39°C. Основными симптомами инфекции являлись насморк (65,5%), малопродуктивный кашель (48,3%), заложенность носа и затрудненное носовое дыхание (24,1%); у троих детей присутствовала боль в горле. Некоторые дети предъявляли жалобы на головную боль, снижение аппетита, отсутствие или изменение обоняния и вкуса.

Состояние детей оценивалось как средней тяжести (75,9%), тяжесть была обусловлена наличием интоксикационного или респираторного синдрома. В одном случае у ребенка отмечена дыхательная недостаточность (табл. 1).

У детей подросткового возраста (15–18 лет) начало новой коронавирусной инфекции характеризовалось наличием общинфекционного синдрома с признаками повышения температуры и слабостью. У пациентов данной возрастной группы наблюдали малопродуктивный кашель, отделяемое из носа, заложенность носа, боль и/или першение в горле, боль в грудной клетке (у 3-х человек), затрудненное дыхание (у 4-х пациентов). Из неврологических признаков указывалось на наличие головной боли, аносмии (20,0%), головокружения (1 человек). Ввиду развития интоксикационного синдрома у ряда детей отсутствовал или был снижен аппетит.

При осмотре пациентов 8–14 лет у большей части из них отмечена гиперемия и/или зернистость зева (96,5%). Увеличение миндалин установлено в 65,5% случаев. При

**Таблица 2.** Показатели иммунограммы детей в острый период ( $M \pm m$ )  
**Table 2.** Indicators of the immunogram of children in the acute period ( $M \pm m$ )

Показатели	Дети 8–14 лет				Дети 15–18 лет			
	Группа наблюдения (n = 39)	Контрольная группа (n = 26)	p	Реф. интервал	Группа наблюдения (n = 48)	Контрольная группа (n = 33)	p	Реф. интервал
Лимфоциты (LYMF) $10^9/\text{л}$	2,61 ± 0,17	2,28 ± 0,14		1,50–6,50	3,28 ± 1,10	2,31 ± 0,12		1,00–4,80
Моноциты (MON) $10^9/\text{л}$	0,39 ± 0,04	0,47 ± 0,04		0,00–0,80	0,39 ± 0,03	0,40 ± 0,03		0,00–0,80
Лейкоциты (WBC) $10^9/\text{л}$	5,05 ± 0,33	6,4 ± 0,33		5,00–14,50	5,94 ± 0,44	6,60 ± 0,26		4,5–13,00
Нейтрофилы (NEU) $10^9/\text{л}$	2,44 ± 0,261	3,67 ± 0,268	< 0,001	1,50–8,50	4,39 ± 1,25	3,9 ± 0,223		1,80–8,00
TNK (CD3 + CD16 + CD56 +) $10^9/\text{л}$	0,24 ± 0,14	0,2 ± 0,04		0,007–0,165	0,12 ± 0,01	0,09 ± 0,001	< 0,05	0,007–0,165
В-лимфоциты (CD19 +) $10^9/\text{л}$	0,36 ± 0,03	0,33 ± 0,03		0,30–0,50	0,31 ± 0,02	0,3 ± 0,02		0,10–0,50
T-хелперы (CD3 + CD4 +) $10^9/\text{л}$	0,98 ± 0,07	0,91 ± 0,08		0,70–1,10	0,87 ± 0,06	1,03 ± 0,051		0,60–1,60
T-цитотоксические лимфоциты (CD3 + CD8 +) $10^9/\text{л}$	0,64 ± 0,04	0,55 ± 0,04		0,60–0,90	0,64 ± 0,04	0,60 ± 0,04		0,19–0,65
NK-клетки (CD3-CD16 + CD56 +) $10^9/\text{л}$	0,34 ± 0,04	0,23 ± 0,03		0,10–0,50	0,27 ± 0,03	0,22 ± 0,02		0,15–0,60
Актив. T-лимфоциты (CD3 + HLA-DR +) $10^9/\text{л}$	0,12 ± 0,01	0,03 ± 0,007	< 0,001	0,00–0,165	0,15 ± 0,02	0,02 ± 0,004	< 0,001	0,00–0,165
T-лимфоциты (CD3 +) $10^9/\text{л}$	1,74 ± 0,11	1,62 ± 0,12		1,40–2,00	1,59 ± 0,09	1,74 ± 0,082		0,80–2,20
IgA, мг/мл	1,68 ± 0,08	1,42 ± 0,16		0,65–2,40	1,83 ± 0,10	1,96 ± 0,15		1,80–3,50
IgG, мг/мл	10,71 ± 0,27	11,61 ± 0,43		5,70–13,20	11,07 ± 0,29	12,40 ± 0,35	< 0,001	9,00–17,00
IgM, мг/мл	1,14 ± 0,06*	1,55 ± 0,14	< 0,001	0,60–1,75	1,23 ± 0,08	1,75 ± 0,12	< 0,001	0,90–1,80
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	33,79 ± 1,76	39,71 ± 2,49		27,60–37,40	39,0 ± 1,51	36,74 ± 2,12		27,60–37,40
НСТ-тест (спонтанный), %	7,1 ± 1,52	8,0 ± 2,12		7,83–25,51	4,81 ± 0,49	4,88 ± 0,94		6,00–12,00
НСТ-тест (стимулированный), %	13,96 ± 2,62	12,0 ± 2,67		24,00–80,00	11,33 ± 1,28	9,33 ± 1,62		24,00–80,00
Поглотительная активность моноцитов $10^9/\text{л}$	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,04		–	0,34 ± 0,02	0,32 ± 0,02		–
Поглотительная активность нейтрофилов $10^9/\text{л}$	2,34 ± 0,24	3,28 ± 0,22	< 0,01	–	3,01 ± 0,33	3,50 ± 0,19		–
ЦИК, ед.опт.	59,97 ± 4,19	28,08 ± 3,4	< 0,001	21,91–83,49	75,23 ± 8,56	26,69 ± 2,22	< 0,001	40,00–70,00
IgM SARS-CoV-2 (КП)	2,79 ± 0,63	–		< 1,1	3,72 ± 0,75	–		< 1,1
IgG SARS-CoV-2 (КП)	3,10 ± 0,73	–		< 1,1	5,09 ± 0,97	–		< 1,1

аускультации в легких выслушивалось жесткое дыхание (86,2%), причем у 5 человек присутствовали сухие или влажные хрипы. Со стороны сердечно-сосудистой системы каких-либо отклонений не выявлено, тоны сердца были ясные, ритм правильный. Обложенность языка отмечена у 27,6% детей. У 2-х детей наблюдалась сыпь на теле разной локализации. Из других симптомов болезни в единичных случаях отмечены судороги, боль в животе, расстройство стула (диарея), кровоизлияния в склеру глаз.

Осмотр детей 15–18 лет показал, что практически у всех пациентов присутствовала гиперемия зева и увеличение миндалин (96,0 и 80,0% соответственно). В легких выслушивалось жесткое дыхание (84,0%), у 7 детей – сухие или влажные хрипы. В 1 случае у ребенка наблюдали одышку. Тоны сердца были ясные, ритм правильный. У детей данной возрастной группы в 28,0% случаев отмечено наличие сыпи на теле.

Сравнительный анализ клинических симптомов у пациентов двух возрастных групп показал, что достоверно значимые различия были выявлены при комплексной оценке с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона в совокупности признаков болезни при поступлении детей в стационар ( $\chi^2 = 35,6$ ,  $p = 0,05$ ). При сопоставлении отдельных признаков показано, что у детей 15–18 лет в отличие от детей 8–14 лет превалировал респираторный синдром ( $p < 0,05$ ), значительно чаще отмечалось затрудненное

дыхание ( $p < 0,05$ ), чаще были жалобы на боль в горле ( $p < 0,05$ ). Нами выявлены дети с наличием сопутствующей патологии ( $n = 19$ , 35,2%). В обеих возрастных группах пациентов были лица с наличием избыточной массы тела (по 2 человека в каждой группе). У одного ребенка в группе 8–14 лет отмечено наличие вегето-сосудистой дистонии по ваготоническому типу. У пациентов 15–18 лет сопутствующая патология встречалась значительно чаще (у 15 против 4 – в группе 8–14 лет). Среди них были: острый пиелонефрит средней степени тяжести, синдром дисфункции синусового узла с эпизодами предсердного ритма, эссенциальная артериальная гипертензия, синдром вентральной дисфункции по смешанному типу, нейропатия тройничного нерва, хронические неспецифические заболевания легких, у троих детей – бронхиальная астма, у двоих детей – железодефицитная анемия I степени.

**Иммунный ответ при COVID-19 у детей.** Всем детям ( $n = 87$ ) проведены иммунологические исследования в острый и отдаленный после болезни периоды (табл. 2, 3). Сравнение проводили с аналогичными показателями в контрольных группах.

При обследовании детей 8–14 лет в начале заболевания выявлены достоверные изменения показателей (табл. 2). Установлено снижение количества нейтрофилов ( $p < 0,001$ ) и их поглотительной активности ( $p = 0,01$ ).

**Таблица 3.** Показатели иммунограммы детей в постковидный период ( $M \pm m$ )  
**Table 3.** Immunogram indicators of children in the post-COVID period ( $M \pm m$ )

Показатели	Дети 8–14 лет				Дети 15–18 лет			
	Группа наблюдения (n = 37)	Контрольная группа (n = 26)	p	Реф. интервал	Группа наблюдения (n = 20)	Контрольная группа (n = 33)	p	Реф. интервал
Лимфоциты (LYMF) $10^9/\text{л}$	2,63 ± 0,14	2,28 ± 0,14		1,50–6,50	2,25 ± 0,10	2,31 ± 0,12		1,00–4,80
Моноциты (MON) $10^9/\text{л}$	0,38 ± 0,02	0,47 ± 0,04	< 0,05	0,00–0,80	0,46 ± 0,05	0,40 ± 0,03		0,00–0,80
Лейкоциты (WBC) $10^9/\text{л}$	5,89 ± 0,14	6,4 ± 0,33		5,00–14,50	7,34 ± 1,05	6,60 ± 0,26		4,5–13,00
Нейтрофилы (NEU) $10^9/\text{л}$	2,57 ± 0,15	3,67 ± 0,268	< 0,001	1,50–8,50	4,40 ± 0,98	3,9 ± 0,223		1,80–8,00
TNK (CD3 + CD16 + CD56 +) $10^9/\text{л}$	0,15 ± 0,02	0,2 ± 0,04		0,007–0,165	0,14 ± 0,02	0,09 ± 0,001	< 0,001	0,007–0,165
В-лимфоциты (CD19 +) $10^9/\text{л}$	0,41 ± 0,02	0,33 ± 0,03	< 0,05	0,30–0,50	0,32 ± 0,03	0,3 ± 0,02		0,10–0,50
T-хелперы (CD3 + CD4 +) $10^9/\text{л}$	1,09 ± 0,08	0,91 ± 0,08		0,70–1,10	0,98 ± 0,06	1,03 ± 0,051		0,60–1,60
T-цитотоксические лимфоциты (CD3 + CD8 +) $10^9/\text{л}$	0,69 ± 0,05	0,55 ± 0,04	< 0,05	0,60–0,90	0,64 ± 0,05	0,60 ± 0,04		0,19–0,65
NK-клетки (CD3-CD16 + CD56 +) $10^9/\text{л}$	0,25 ± 0,02	0,23 ± 0,03		0,10–0,50	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,02		0,15–0,60
Актив. Т-лимфоциты (CD3 + HLA-DR +) $10^9/\text{л}$	0,09 ± 0,01	0,03 ± 0,007	< 0,001	0,00–0,165	0,16 ± 0,07	0,02 ± 0,004	< 0,01	0,00–0,165
Т-лимфоциты (CD3 +) $10^9/\text{л}$	1,94 ± 0,12	1,62 ± 0,12		1,40–2,00	1,72 ± 0,08	1,74 ± 0,082		0,80–2,20
IgA, мг/мл	1,47 ± 0,16	1,42 ± 0,16		0,65–2,40	1,92 ± 0,17	1,96 ± 0,15		1,80–3,50
IgG, мг/мл	9,77 ± 0,37	11,61 ± 0,43	< 0,001	5,70–13,20	11,26 ± 0,44	12,40 ± 0,35	< 0,05	9,00–17,00
IgM, мг/мл	1,17 ± 0,08	1,55 ± 0,14	< 0,001	0,60–1,75	1,04 ± 0,10	1,75 ± 0,12	< 0,01	0,90–1,80
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	38,79 ± 2,10	39,71 ± 2,49		27,60–37,40	46,61 ± 3,81	36,74 ± 2,12	< 0,05	27,60–37,40
НСТ-тест (спонтанный), %	6,08 ± 0,95	8,0 ± 2,12		7,83–25,51	6,80 ± 1,23	4,88 ± 0,94		6,00–12,00
НСТ-тест (стимулированный), %	12,62 ± 1,58	12,0 ± 2,67		24,00–80,00	15,45 ± 3,37	9,33 ± 1,62		24,00–80,00
Поглотительная активность моноцитов $10^9/\text{л}$	0,36 ± 0,02	0,37 ± 0,04		–	0,42 ± 0,04	0,32 ± 0,02	< 0,01	–
Поглотительная активность нейтрофилов $10^9/\text{л}$	2,51 ± 0,140	3,28 ± 0,22	< 0,001	–	4,24 ± 0,89	3,50 ± 0,19		–
ЦИК, ед.опт.	58,73 ± 5,31	28,08 ± 3,4	< 0,001	21,91–83,49	60,3 ± 6,55	26,69 ± 2,22	< 0,001	40,00–70,00
IgM SARS-CoV-2 (КП)	0,60 ± 0,23	–		< 1,1	0,58 ± 0,27	–		< 1,1
IgG SARS-CoV-2 (КП)	9,65 ± 0,86	–		< 1,1	11,05 ± 1,28	–		< 1,1

Кроме того, у детей данной возрастной группы количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) более чем в 2 раза превышало показатели в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

У больных 15–18 лет (табл. 2) значимые изменения были выявлены в отношении CD3+HLA-DR+ (их уровень превышал нормальные показатели,  $p < 0,001$ ), сниженное содержание общих иммуноглобулинов класса М и G ( $p < 0,001$ ), отмечено наличие специфических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2.

Сравнение иммунологических показателей в двух возрастных группах показателей острого периода позволило выявить различия между детьми только в бактерицидной активности лейкоцитов – у пациентов 15–18 лет она была выше, чем у младших детей ( $p < 0,001$ ).

К периоду повторного исследования ( $152,7 \pm 11,57$  день) отмечено уменьшение количества NK-клеток у детей в возрасте 8–14 лет ( $0,341 \pm 0,041$  до  $0,250 \pm 0,02$ ,  $p = 0,05$ ) и снижение уровня сывороточных IgG (от  $10,717 \pm 0,270$  до  $9,7 \pm 0,37$ ,  $p = 0,04$ ). У детей старшей группы выявлено нарастание бактерицидной активности лейкоцитов (от  $39,0 \pm 1,51$  до  $46,6 \pm 3,8$ ,  $p = 0,03$ ).

Анализ показателей в отдаленный после болезни период позволил в сравнении с контрольной группой выявить

ряд отклонений в иммунологических показателях у детей в обеих возрастных группах (табл. 3).

У пациентов 8–14 лет сохраняются изменения, которые выявлены в острый период COVID-19, а именно: сниженный уровень нейтрофилов ( $p < 0,001$ ) и их поглотительной активности ( $p < 0,001$ ), общих IgM ( $p < 0,001$ ). Сохраняется повышенный уровень CD3+HLA-DR+ ( $p < 0,001$ ), высокое содержание циркулирующих иммунных комплексов ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в этот период у детей отмечено уменьшение количества моноцитов ( $p < 0,05$ ), снижение циркуляции IgG ( $p < 0,001$ ). Выявлены увеличение содержания В-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) и Т-цитотоксических лимфоцитов ( $p < 0,05$ ).

В иммунограмме детей 15–18 лет, так же как у детей младшей группы, остаются отклонения, выявленные в остром периоде (повышенное содержание TNK-клеток, активированных Т-лимфоцитов, пониженное содержание сывороточных IgM и IgG), значительная циркуляция иммунных комплексов). Помимо данных изменений, выявлено увеличение бактерицидной активности лейкоцитов ( $p < 0,05$ ) и поглотительной активности моноцитов ( $p < 0,01$ ).

При сопоставлении результатов иммунологического обследования в отдаленный период в возрастном аспекте, установлено, что у детей 8–14 лет содержание В-лимфо-

цитов было выше, чем у старших детей ( $p = 0,02$ ), уровень сывороточных IgG меньше ( $p = 0,02$ ), количество нейтрофилов и их поглотительная активность ниже, чем у детей старшей возрастной группы ( $p < 0,02$ ).

Изучены корреляционные связи и составлена корреляционная матрица между показателями иммунитета в разные периоды (рис. 1, 2).

Всего на начальном этапе заболевания было выявлено 12 корреляционных зависимостей. Вовлечение в иммунный ответ врожденных факторов иммунитета подтверждено наличием связей между количеством лейкоцитов и поглотительной активностью моноцитов и нейтрофилов ( $r = 0,63$  и  $r = 0,87$  соответственно).

Наибольшее число взаимосвязей выявлено между составляющими клеточного иммунитета ( $n = 7$ ). Значения коэффициента корреляции ( $r$ ) были в пределах от  $+0,62$  до  $+0,95$  ( $p < 0,05$ ). Установлены взаимосвязи между T- и B-лимфоцитами, а также между B-лимфоцитами и субпопуляциями T-лимфоцитов (CTL, T-h). Корреляционная зависимость между уровнем ЦИК и уровнем IgM на данном этапе имела прямую направленность, коэффициент корреляции составил  $0,65$ .

Через 5 месяцев после болезни выявлено еще большее количество корреляционных связей ( $n = 19$ ), причем 6 из них сохраняются от момента начала заболевания: взаимодействие между B- и T-лимфоцитами и их субпопуляциями, уровень ЦИК и IgM (рис. 2).

Определено значительное количество взаимодействий NK-клеток с другими иммунными клетками, а именно: с B-лимфоцитами ( $r = 0,53$ ), с T-лимфоцитами ( $r = 0,7$ ), с T-хелперами ( $r = 0,63$ ), с цитотоксическими T-лимфоцитами ( $r = 0,61$ ).

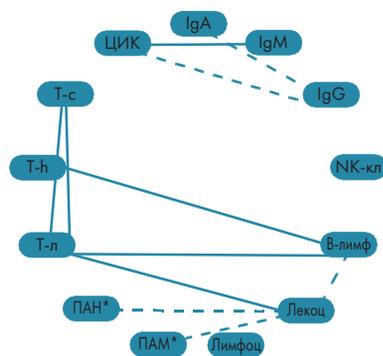
Корреляционные зависимости между иммунологическими показателями свидетельствуют о том, что в дебюте заболевания в процесс в большей степени вовлечены фагоцитарное и гуморальное звенья иммунитета. В катамнезе наибольшую значимость для восстановления организма имеет клеточное звено.

Клинические симптомы COVID-19 у детей сходны с признаками других респираторных инфекций [1, 5, 6, 7, 13], доля детей с наличием пневмонии в нашем исследовании составила  $16,6\%$ , по данным литературы данный показатель колеблется от  $15$  до  $64\%$  [6, 20].

По данным Русинова Д.С. и соавторов, доля детей с сопутствующими заболеваниями составила  $38\%$  [2, 13]. Среди детей, находившихся под нашим наблюдением, сопутствующая патология присутствовала в  $35,2\%$ , причем у детей старшей возрастной группы чаще, чем у младших ( $p < 0,01$ ), при этом её наличие не повлияло на тяжесть течения COVID-19 (у всех пациентов заболевание протекало в легкой и среднетяжелой форме). На сегодняшний день информация о влиянии коморбидной патологии на течение и исходы COVID-19 весьма противоречива.

При сопоставлении клинических проявлений показано, что у детей  $15-18$  лет в отличие от детей  $8-14$  лет превалировал респираторный синдром ( $p < 0,05$ ), значительно чаще отмечалось затрудненное дыхание ( $p < 0,05$ ), чаще были жалобы на боль в горле ( $p < 0,05$ ).

В дебюте заболевания у детей обеих возрастных групп были выявлены практически одинаковые изменения показателей иммунограммы. Установленные изменения свидетельствуют об адекватном иммунном ответе. Ре-

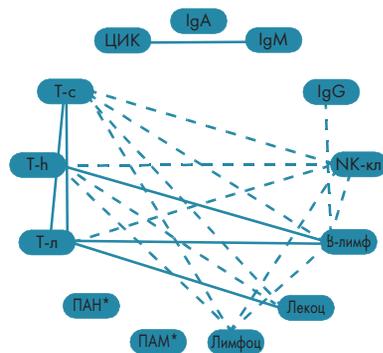


**Рисунок 1.** Корреляционные связи между иммунологическими показателями в острый период COVID-19

\* ПАН — поглотительная активность нейтрофилов, ПАМ — поглотительная активность моноцитов

**Figure 1.** Correlations between immunological parameters during the acute period of COVID-19

\* PAN - absorption activity of neutrophils, PAM - absorption activity of monocytes



**Рисунок 2.** Корреляционные связи между иммунологическими показателями в отдаленный период после COVID-19

\* ПАН — поглотительная активность нейтрофилов, ПАМ — поглотительная активность моноцитов

**Figure 2.** Correlations between immunological parameters in the long term COVID-19

\* PAN - absorption activity of neutrophils, PAM - absorption activity of monocytes

зультаты, полученные в ходе нашего исследования, коррелируют с данными, опубликованными в отечественных и зарубежных источниках [10, 16, 17].

Низкий уровень общих иммуноглобулинов (IgM и/или IgG) в начале инфицирования может быть связан либо с недостаточностью их синтеза, либо с повышенным их связыванием с антигеном. На данном этапе у детей уже выявляются специфические IgM и IgG к SARS-CoV-2, подтверждающие наличие активации адаптивного иммунного ответа на попадание чужеродного агента (вируса) в организм детей.

Поскольку известно, что уровень ЦИК зависит от количества возбудителя в организме и является результатом взаимодействия растворимых антигенов и антител, то высокое содержание иммунных комплексов в начале инфицирования является закономерным, в связи с тем, что скорость их образования высока, а процесс элиминации пока недостаточен, либо имеется дефект фагоцитарной системы [21].

Большинство работ, посвященных изменениям в иммунном ответе при коронавирусной инфекции COVID-19, содержат данные либо о детях в возрасте до 1 года, либо в целом о пациентах до 18 лет [3, 4, 15, 22]. Нами показано, что, наряду с общими изменениями, есть и различия в иммунном ответе детей разного возраста.

У пациентов 8—14 лет выявлен пониженный уровень нейтрофилов и соответственно снижение их поглотительной активности. Для детей 15—18 лет было характерно наличие активации клеточного иммунного ответа, а именно высокого содержания ТНК-клеток. В острый период любой инфекции ТНК-лимфоциты несут на себе функцию регуляторных клеток в иммунном ответе, связывая механизмы естественной резистентности и специфической реактивности организма.

В отдаленный период иммунный ответ детей разного возраста имел больше отличий, чем в острый период. На данном этапе сохранялись повышенными уровни активированных Т-лимфоцитов, ТНК-клеток. Кроме того, у детей 8—14 лет в отдаленный период сохранялся низкий уровень моноцитов, нейтрофилов, снижение поглотительной активности нейтрофилов, снижение уровня НК-клеток. У пациентов 14—18 лет отмечено увеличение бактерицидной активности лейкоцитов и поглотительной активности моноцитов. В обеих возрастных группах остается значительное содержание ЦИК при пониженном уровне общих иммуноглобулинов.

Наличие корреляционных связей между иммунологическими показателями (НК-клетки, В-лимфоциты, цитотоксическими Т-лимфоциты, Т-хелперные лимфоциты) в отдаленный период после перенесенного COVID-19 может быть подтверждением одновременной содружественной активации

врожденного и адаптивного клеточного иммунного ответа, направленного на восстановление нормального функционирования иммунной системы и организма детей в целом.

## Заключение

Клинические проявления COVID-19 у детей были сходны с признаками ОРВИ. Заболевание преимущественно протекало в среднетяжелой форме. У детей 15—18 лет тяжесть заболевания была обусловлена наличием респираторного синдрома, у пациентов 8—14 лет — интоксикационного синдрома. Дети старшей возрастной группы достоверно чаще имели сопутствующие заболевания.

В иммунном ответе у детей выявлены общие закономерности и отличия в зависимости от возраста и периода наблюдения. На начальном этапе COVID-19 (острый период) у детей младшего возраста отмечена недостаточность факторов врожденного иммунитета. Снижение активности гуморального звена адаптивного иммунного ответа наблюдали у всех детей в обеих возрастных группах. В отдаленный период сохраняются изменения показателей иммунограммы. При наличии относительно невыраженных клинических проявлений и преимущественно среднетяжелого течения коронавирусной инфекции у детей можно полагать, что в иммунной системе происходят изменения, которые не восстанавливаются даже по истечению длительного периода времени после болезни. Последствия новой коронавирусной инфекции требуют дальнейшего наблюдения и изучения. Вероятно, дети, у которых сохраняются те или иные отклонения в иммунном статусе, нуждаются в наблюдении и проведения им реабилитационных мероприятий.

## Список литературы:

1. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Начинкина Т.А., Тетюшин К.В., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Булина О.В., Афанасьева О.И. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021; 20(2):5—9. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
2. Ирфан О., Танг К., Арии М., Бхутта З.А. Эпидемиология, характеристика и влияние COVID-19 на детей, подростков и беременных женщин. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17(4):352—359. doi.org/10.15690/pf.v17i4.2168
3. Кузник Б.И., Стуров В.Г. Особенности течения новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) у детей. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2020; 99(6):199—208. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-199-208
4. Краснова Е.И., Карпович Г.С., Комиссарова Т.В., Извекова И.Я., Михайленко М.А., Серова Ю.С., Шестаков А.Е. Особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2020; 99(6):141—147. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-141-147
5. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2020; 99(6):32—51. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-32-51
6. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(2):7—20. DOI:10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
7. Зверева Н.Н., Сайфуллин, Ртищев А.Ю., Шамшева О.В., Пшеничная Н.Ю. Коронавирусная инфекция у детей. *Педиатрия*. 2020; 99(2): 270—278. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278
8. Афонина Е.С., Михайлина Э.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. *Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet»*. 2022; 3:1844—1848.

## References:

1. Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N., Nachinkina T.A., Tetyushin K.V., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Afanas`eva O.I. Osobennosti novoy koronavirusnoy infekcii u detej raznogo vozrasta. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):5—9. (In Russ) doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
2. Irfan O., Tang K., Arii M., Bxutta Z.A. E`pidemiologiya, karakteristika i vliyanie COVID-19 na detej, podrostkov i beremenny`x zhenshhin. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2020; 17(4):352—359. (In Russ) doi.org/10.15690/pf.v17i4.2168
3. Kuznik B.I., Sturov V.G. Osobennosti techeniya novoy koronavirusnoy infekcii (SARS-CoV-2) u detej. *Pediatriya im. G.N.Speranskogo*. 2020; 99(6):199—208. (In Russ). DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-199-208
4. Krasnova E.I., Karpovich G.S., Komissarova T.V., Izvekova I.Ya., Mixajlenko M.A., Serova Yu.S., Shestakov A.E. Osobennosti techeniya COVID-19 u detej razlichny`x vozrastny`x grupp. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99(6):141—147. (In Russ). DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-141-147
5. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19: chto pediatriy` uznali ob osobennostyax immunnogo otveta na novuyu koronavirusnyuyu infekciyu za god bor`by` s nej. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99(6):32—51. (In Russ) DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-32-51
6. Melexina E.V., Gorelov A.V., Muzy`ka A.D. Klinicheskie osobennosti techeniya COVID-19 u detej razlichny`x vozrastny`x grupp. *Obzor literatury` k nachalu aprelya 2020 goda. Voprosy` Prakticheskoy Pediatrii*. 2020; 15(2):7—20. (In Russ) DOI:10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
7. Zvereva N.N., Sajfullin, Rtishhev A.Yu., Shamsheva O.V., Pshenichnaya N.Yu. Koronavirusnaya infekciya u detej. *Pediatriya*. 2020; 99(2):270—278. (In Russ) DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278
8. Afonina E.S., Mixajlina E`A. Osobennosti techeniya novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19) u detej. *Nauchno-obrazovatel`ny`j Zhurnal Dlya Studentov i Prepodavatelej «StudNet»*. 2022; 3:1844—1848. (In Russ)

9. Намазова-Баранова Л.С. COVID-19 и дети. Пульмонология. 2020; 30(5):609–628. doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628
10. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020; 41(1):5–18. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18
11. Смирнов В.С., Арег А.Тотоян. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. Инфекции и иммунитет. 2020; 10(2):259–268. doi: 10.15789-7619-III-1440
12. Русинович Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С. COVID-19 в Москве. Педиатрическая фармакология. 2020; 17(2):95–102.
13. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(6):57–62. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
14. Чернова Т.М., Тимченко Т.М., Баракина Е.В. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения. Журнал инфектологии. 2022; 14(2):96–106. doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106
15. Малых А.Л., Ибрагимов Б.А., Малых Д.А., Качагин А.А. Современные особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей и подростков. Современные проблемы науки и образования. 2022; 2. doi: 10.17513/spno.31545
16. Пашенко М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020; 41(1):5–18. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18
17. Matthew Zirui Tay, Chee Meng Poh, Laurent Renia, Paul A. MacAry and Lisa F.P. Ng. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
18. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., Ускова А.Н., Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Константинова Ю.Е., Дондурей Е.А., Конев А.И., Карасев В.В. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. Журнал инфектологии. 2021; 13(1):13–20. doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
19. Морозова Н.Н., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю. Случай летального исхода от COVID-19 у ребенка грудного возраста. Журнал инфектологии. 2021; 13(2):142–148. DOI:10.22625/2072-6732-2021-13-2-142-148
20. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова, Доагальюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19(2):123–131. doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105
21. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека. Иммунология. 2012; 4: 220–224.
22. Бельх Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов детского возраста. Педиатр. 2021; 12(6): 63–76. DOI:10.17816/PED12663-76
9. Namazova-Baranova L.S. COVID-19 i deti. Pul'monologiya. 2020; 30(5):609–628. (In Russ). doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628
10. Pashenkov M.V., Xaitov M.R. Immunny`j ovet protiv e`pidemicheskix koronavirusov. *Immunologiya*. 2020; 41(1):5–18. (In Russ) DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18
11. Smirnov V.S., Areg A.Totolyan. Vrozhdenny`j immunitet pri koronavirusoj infekcii. *Infekcii i Immunitet*. 2020; 10(2):259–268. (In Russ) doi: 10.15789-7619-III-1440
12. Rusinovich D.S., Nikonov E.L., Namazova-Baranova L.S. COVID-19 v Moskve. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2020; 17(2):95–102. (In Russ)
13. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Novaya koronavirusna infekcia COVID-19: osobennosti techeniya u detej v Rossijskoj Federacii. *Pediatriya im.G.N.Speranskogo*. 2020; 99(6):57–62 (In Russ) DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
14. Chernova T.M., Timchenko T.M., Barakina E.V. Posledstviya COVID-19 u detej: rezul'taty` 12-mesyachnogo nablyudeniya. *Zhurnal Infekologii*. 2022; 14(2):96–106. (In Russ) doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106
15. Maly`x A.L., Ibragimov B.A., Maly`x D.A., Kachagin A.A. Sovremenny`e osobennosti techeniya novoj koronavirusnoj infekcii u detej i podrostkov. *Sovremenny`e Problemy` Nauki i Obrazovaniya*. 2022; 2. (In Russ). doi: 10.17513/spno.31545
16. Pashhenko M.V., Xaitov M.R. Immunny`j ovet protiv e`pidemicheskix koronavirusov. *Immunologiya*. 2020; 41(1):5–18. (In Russ) doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18.
17. Matthew Zirui Tay, Chee Meng Poh, Laurent Renia, Paul A. MacAry and Lisa F.P. Ng. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
18. Lobzin Yu.V., Vil`nicz A.A., Kostik M.M., Bextereva M.K., Uskova A.N., Skripchenko N.V., Babachenko I.V., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S., Konstantinova Yu.E., Dondurej E.A., Konev A.I., Karasev V.V. *Pediatricheskij mul'tisistemny`j vospalitel`ny`j sindrom, associirovanny`j s novoj koronavirusnoj infekciej: nereshenny`e problemy` Zhurnal Infekologii*. 2021; 13(1):13–20 (In Russ). doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
19. Morozova N.N., Cinzerling V.A., Semenova N.Yu. Sluchaj letal`nogo isxoda ot COVID-19 u rebenka grudnogo vozrasta. *Zhurnal Infekologii*. 2021; 13(2):142–148. (In Russ). DOI:10.22625/2072-6732-2021-13-2-142-148
20. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova, Doagalyuk I.F., Kudlaj D.A. Novaya koronavirusnaya infekcia: osobennosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infekcii u vzrosly`x i detej. *Voprosy` Sovremennoj Pediatrii*. 2020; 19(2):123–131. (In Russ). doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105
21. Abakushina E.V., Kuz`mina E.G., Kovalenko E.I. Osnovny`e svoystva i funkciy NK-kletok cheloveka. *Immunologiya*. 2012; 4:220–224. (In Russ)
22. Belyh N.A., Solov`eva O.A., Anikeeva N.A. Epidemiologicheskie i kliniko-laboratornye osobennosti COVID-19 u pacientov detskogo vozrasta. *Pediatr*. 2021; 12(6): 63–76. (In Russ). DOI:10.17816/PED12663-76

Статья поступила 02.07.2023

**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

# Этиология тяжелых острых респираторных инфекций у детей, госпитализированных в стационары Екатеринбурга в эпидемический сезон 2022 — 2023 г.

Леленкова Е. В.<sup>1</sup>, Короткова И. А.<sup>1</sup>, Маркарян А. Ю.<sup>1</sup>, Болгарова Е. В.<sup>1</sup>, Чернышева А. Е.<sup>1</sup>, Филатова П. И.<sup>2</sup>, Семенов А. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

**Цель.** Изучение вирусной этиологии тяжелых острых респираторных инфекций (ТОРИ) у детей, госпитализированных в стационар города Екатеринбурга в период эпидемического сезона 2022 — 2023 г. **Материалы и методы.** Исследовано 267 клинических образцов (носоглоточных мазков), полученных от детей, госпитализированных с симптомами острого респираторного заболевания. Расшифровку этиологии заболевания проводили методом ОТ-ПЦР с использованием стандартных наборов реагентов. Материал исследовали на наличие вирусов гриппа А и В, а также на вирусы негриппозной этиологии. Проанализировано 267 индивидуальных карт больных. **Результаты.** В результате установлено, что случаи ТОРИ чаще регистрировались среди детей младшей возрастной группы, структура ТОРИ гриппозной этиологии была представлена вирусом гриппа А(Н1N1) pdm09 — 29,9% и вирусом гриппа В — 20,7%, при этом установлено, что большинство детей не были привиты против гриппа. Долю вирусов негриппозной этиологии представляли РС-вирусы (23,0%), риновирусы (9,2%) и бокавирусы (6,3%).

**Ключевые слова:** грипп, тяжелые острые респираторные инфекции, ТОРИ, вирусы, дети

## Etiology of severe acute respiratory infections in children hospitalized in hospitals of Ekaterinburg in the epidemic season of 2022 — 2023

Lelenkova E. V.<sup>1</sup>, Korotkova I. A.<sup>1</sup>, Markaryan A. Yu.<sup>1</sup>, Bolgarova E. V.<sup>1</sup>, Chernysheva A. E.<sup>1</sup>, Filatova P. I.<sup>2</sup>, Semenov A. V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific Research Institute of Viral Infections «Virome» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

**Objective.** Study of the viral etiology of severe acute respiratory infections (SARI) in children hospitalized in a hospital in Yekaterinburg during the epidemic season of 2022–2023. **Materials and methods.** 267 clinical samples (nasopharyngeal swab) obtained from children hospitalized with symptoms of acute respiratory disease were studied. The etiology of the disease was deciphered by RT-PCR, using standard sets of reagents. The material was examined for the presence of influenza A and B viruses, as well as for viruses of non-influenza etiology. 267 individual patient records were analyzed. **Results.** As a result, it was found that cases of SARI were more often registered among younger children, the structure of SARI of influenza etiology was represented by influenza A(H1N1)pdm09 virus — 29.9% and influenza B virus — 20.7%, while it was found that most children were not vaccinated against influenza. The proportion of viruses of non-influenza etiology was represented by RS viruses (23.0%), rhinoviruses (9.2%) and bokaviruses (6.3%).

**Keywords:** influenza, severe acute respiratory infections, SARI, viruses, children

**Для цитирования:** Леленкова Е.В., Короткова И.А., Маркарян А.Ю., Болгарова Е.В., Чернышева А.Е., Филатова П.И., Семенов А.В. Этиология тяжелых острых респираторных инфекций у детей, госпитализированных в стационары Екатеринбурга в эпидемический сезон 2022 — 2023 г. *Детские инфекции.* 2023; 22(4):28-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-28-33

**For citation:** Lelenkova E.V., Korotkova I.A., Markaryan A.Yu., Bolgarova E.V., Chernysheva A.E., Filatova P.I., Semenov A.V. Etiology of severe acute respiratory infections in children hospitalized in hospitals of Ekaterinburg in the epidemic season of 2022 — 2023. *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2023; 22(4):28-33. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-28-33

### Информация об авторах:

Леленкова Евгения Викторовна (Lelenkova E.), научный сотрудник научно-методического отдела, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»; lelenkova\_ev@niiviro.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2004-0977>

Короткова Инна Александровна (Korotkova I.), младший научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»; korotkova\_ia@niiviro.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5074-7925>

Маркарян Александр Юрьевич (Markaryan A., PhD), к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»; markaryan\_ay@niiviro.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7286-6079>

Болгарова Екатерина Викторовна (Bolgarova E.), научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»; bolgarova\_ev@niiviro.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6140-2546>

Чернышева Анна Евгеньевна (Chernysheva A.), стажер-исследователь лаборатории респираторных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»; chernysheva\_ae@niiviro.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6137-5437>

Филатова Полина Игоревна (Filatova P.), студент, Уральский федеральный институт имени Первого президента России Б.Н. Ельцина; polifila1997@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-8001-9452>

Семенов Александр Владимирович (Semenov A., DSc), д.б.н., директор, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», профессор кафедры экспериментальной биологии и биотехнологии института естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени Первого президента России Б.Н. Ельцина; semenov\_av@niiviro.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

На протяжении последних столетий для всей человеческой популяции острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются глобальной проблемой. Благодаря развитию метода ПЦР-диагностики удалось идентифицировать ряд новых респираторных вирусов с

высоким эпидемическим потенциалом [1]. Сегодня группа респираторных инфекций дыхательных путей очень разнообразна по этиологической структуре. Ежегодно респираторными инфекциями переболевает до 80% населения земного шара. Практически каждый чело-

век один раз в году болеет ОРВИ и особенно часто — дети [2, 3].

В Российской Федерации в 2022 году было зарегистрировано 42,4 млн. случаев острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации, показатель заболеваемости составил 29 059,21 на 100 тыс. населения, что превышает среднемноголетний показатель заболеваемости на 40%. Заболеваемость ОРВИ среди детского населения составила 72 281,8 на 100 тыс., что на 6,2% выше показателя заболеваемости 2021 года [4]. Известно, что, чем меньше возраст ребенка, тем выше риск госпитализации и развития тяжелого течения болезни [5].

В течение последних трех лет человеческая популяция столкнулась с новым, ранее неизвестным вирусом — SARS-CoV-2, который вызвал пандемию и, как показывают исследования ряда авторов, оказал серьезное влияние на эпидемический процесс гриппа и ОРВИ. Так, в первые годы пандемического распространения новой коронавирусной инфекции перестали циркулировать все подтипы вируса гриппа, что, однако, не повлияло на распространение респираторных вирусов и они продолжали циркулировать, но отмечалась смена доминирующего типа вируса [6, 7].

Таким образом, исследования характеристик и отличительных особенностей возбудителей острых респираторных инфекций у детей, симптомы которых потребовали лечения в условиях стационара, являются значимыми, особенно в условиях нестабильной эпидемиологической ситуации.

**Цель** исследования — изучить этиологию тяжелых острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в стационар г. Екатеринбурга в период эпидемического сезона 2022 — 2023 г.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводили на базе городской детской больницы №8 в течение 18 недель (с декабря 2022 г. по апрель 2023 г.).

Включение пациентов в исследование проводилось в соответствии с утвержденными критериями и согласно определению стандартных случаев тяжелых острых респираторных инфекций (ТОРИ), а именно: симптомы респираторной инфекции возникли в течение предшествующих 7—10 дней с лихорадкой более 38°С, кашлем, одышкой или затрудненным дыханием [8].

Критериями включения были: причина госпитализации ребенка связана с респираторной инфекцией (диагнозы при поступлении по МКБ-10: J04.0, J04.1, J06.9, J18.0, J18.8, J20.9), пациент является жителем города, назофарингеальные мазки взяты в течение 2-х суток от даты госпитализации, результат исследования на наличие SARS-CoV-2 отрицательный.

В исследование не включали пациентов из учреждений закрытого типа и при наличии данных о госпитализации в стационар в течение предыдущих 30 дней до настоящего заболевания. На каждого госпитализированного ребенка было оформлено информированное

согласие родителя/воспитателя на участие в исследовании, заполнена индивидуальная карта больного, и взяты мазки со слизистой рото- и носоглотки.

В исследование было включено 267 детей от 0 до 18 лет. Среди пациентов преобладали дети младшей возрастной группы от 0 до 2 лет — 53,6% (143 чел.), дети в возрасте от 3 до 6 лет составили 26,2% (70 чел.). Доля детей школьного возраста (7—14 лет) составила 16,5% (44 чел.), подростков (15—17 лет) — 3,7% (10 чел.). В гендерной структуре пациентов доля мальчиков была 56,6% (151 чел.), девочек — 43,4% (116 чел.).

В отделение реанимации и интенсивной терапии пациенты не поступали, летальных исходов зарегистрировано не было. Информация о прививках против гриппа была включена в карту больного и подтверждена соответствующими документами.

Этиологическую расшифровку ТОРИ проводили методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor-Gene 6000 («Corbett Research», Австралия) с использованием стандартных наборов реагентов: «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2010. Для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту встречаемости определенного признака, рассчитывали критерий Фишера ( $\varphi$ ), значение  $p < 0,01$  считали статистически значимым.

## Результаты и их обсуждение

По результатам детекции установлено, что доля ТОРИ вирусной этиологии у детей составила 65,2% (от числа обследованных пациентов), из них 51,7% (от числа положительных результатов) случаев ТОРИ гриппозной этиологии и 48,3% случаев ТОРИ ( $\varphi = 0,554$ ,  $p > 0,05$ ), которые были обусловлены респираторными вирусами негриппозной этиологии, с учетом выделения нескольких вирусов у одного пациента.

В структуре вирусов гриппа в анализируемом периоде доминировал вирус гриппа A(H1N1)pdm09 его доля составила 29,9% (от общего числа положительных результатов), на втором месте были вирусы гриппа B, их доля составила 20,7%, также отмечались единичные случаи гриппа A(H3N2) — 1,1% (табл. 1).

Среди респираторных вирусов преобладали РС-вирусы (hRSv) (23,0% от числа положительных результатов), риновирусы (hRhv) (9,2%), бокавирусы (hBov) (6,3%), а также наблюдались единичные случаи вирусов парагриппа 1—4-го типов (hPiv) (3,4%), аденовирусов (hAdv) (2,9%), метапневмовируса (hMpv) (2,3%), сезонных коронавирусов (hCov) (1,1%).

Вирусы гриппа и респираторные вирусы выявляли из биоматериала от детей с ТОРИ на протяжении всего периода исследования (с 50 недели 2022 года по 15 неделю 2023 года), пик детекции зарегистрирован на 51—53 неделе 2022 года. Длительность периода актив-

**Таблица 1.** Этиологическая структура ТОРИ (Екатеринбург, эпидемический сезон 2022—2023, %)  
**Table 1.** Etiological structure of SARI (Yekaterinburg, epidemic season 2022—2023, %)

Возрастная группа	Вирусная этиология ТОРИ определена	ТОРИ гриппозной этиологии*	A(H1N1)pdm09**	A(H3N2)**	Грипп В**	ТОРИ негриппозной этиологии*	hPIV**	hAdv**	hRSv**	hMPv**	hCov**	hBoV**	hRhV**	ТОРИ вирусная этиология не определена*
0—2	64,3	30,1	32,6	0,0	14,1	34,3	3,3	4,3	27,2	2,2	1,1	8,7	6,5	35,7
3—6	75,7	32,9	26,4	1,9	15,1	42,9	5,7	1,9	26,4	1,9	0,0	5,7	15,1	24,3
7—14	56,8	45,5	24,0	4,0	52,0	11,4	0,0	0,0	4,0	4,0	4,0	0,0	8,0	43,2
15—17	40,0	40,0	50,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	60,0
Итого	65,2	33,7	29,9	1,1	20,7	31,5	3,4	2,9	23,0	2,3	1,1	6,3	9,2	34,8

\* — от общего числа обследованных детей в каждой возрастной группе

\* — of the total number of examined children in each age group

\*\* — от общего числа положительных результатов ПЦР-диагностики

\*\* — of the total number of positive results of PCR diagnostics

ной циркуляции вирусов гриппа в популяции зависела от их типа и варьировала от 5 до 14 недель. Пик детекции вирусов (51—53 неделя) был обусловлен активной циркуляцией вируса гриппа A(H1N1)pdm09. Единичные случаи циркуляции вируса гриппа A(H3N2) были зарегистрированы только на 52 неделе 2022 года. Период активной циркуляции вируса гриппа В напротив наблюдался несколько позже на 5—7 неделе 2023 года. Пик циркуляции вирусов негриппозной этиологии наблюдался с 4 по 7 неделю 2023 года. Единичные случаи регистрации вирусов негриппозной этиологии наблюдались на протяжении всего периода исследования, исключая период с 11 по 14 неделю 2023 года. Следует отметить, что периоды активной циркуляции респираторных вирусов в анализируемом эпидемическом сезоне 2022—2023 соотносятся «классической картине» распространения вирусов в сезоне 2018—2019 до появления SARS-CoV-2 в человеческой популяции, что подтверждается исследованиями ряда авторов [6, 7, 9, 10].

Наибольшая доля ТОРИ вирусной этиологии была среди детей в возрасте до 6 лет, из них от общего числа обследованных в возрастной группе 0—2 лет — 64,3%, в группе от 3 до 6 лет — 75,7% (табл.1). В возрастной группе от 0 до 2 лет практически в равных долях определялась ТОРИ гриппозной этиологии (30,1%) и ТОРИ негриппозной этиологии — 34,3% ( $\varphi = 0,760$ ,  $p > 0,05$ ). У детей в возрасте от 3 до 6 лет наблюдалась аналогичная тенденция: так ТОРИ негриппозной этиологии выявлялись несколько чаще, чем ТОРИ гриппозной этиологии (42,9% и 32,9% соответственно, ( $\varphi = 1,222$ ,  $p > 0,01$ )).

Следует отметить, что в более старших возрастных группах доля ТОРИ гриппозной этиологии была достоверно выше. Так, в возрастной группе 7—14 лет доля вирусов гриппа составила 45,5%, а других респираторных вирусов лишь 11,4% ( $\varphi = 3,715$ ,  $p < 0,01$ ). Среди подростков (15—17 лет), все случаи ТОРИ были обусловлены вирусами гриппа.

Этиологическая характеристика ТОРИ. Ранее было отмечено, что среди вирусов гриппа доминирующий в анализируемом эпидемическом сезоне был вирус гриппа A(H1N1)pdm09, который выделялся от пациентов с ТОРИ среди всех возрастных групп, однако достоверно чаще — у детей до 2-х лет — 57,7% и от 3 до 6 лет — 26,9% ( $\varphi = 3,234$ ,  $p < 0,01$ ).

Вирусы гриппа В также были выделены от пациентов с ТОРИ среди всех возрастных групп, однако преимущественно у детей от 0 до 2 лет (36,1%) и 7—14 лет (36,1%) ( $\varphi = 1,305$ ,  $p > 0,01$ ). Единичные случаи детекции вируса гриппа A(H3N2) отмечены среди возрастных групп 3—6 лет и 7—14 лет.

Вирусы негриппозной этиологии выделялись во всех возрастных группах, за исключением подростков. Доминирующий среди респираторных вирусов hRSv чаще выделялся среди детей до 6-ти лет, в т.ч. от 0 до 2 лет (62,5%) и от 3 до 6 лет (35,0%) ( $\varphi = 2,493$ ,  $p < 0,01$ ), и редко — в группе 7—14 лет (2,5%).

hRhV был выявлен среди детей младших возрастных групп (от 0 до 2 лет — 37,5%, от 3 до 6 лет — 50,0%), а также среди детей от 7 до 14 лет — 12,5%.

Особенности этиологической структуры ТОРИ в зависимости от возраста. Среди вирусов гриппозной этиологии

**Таблица 2.** Этиология ТОРИ в зависимости от локализации инфекционного процесса (Екатеринбург, эпидемический сезон 2022—2023, %) **Table 2.** Etiology of TORI depending on the localization of the infectious process (Yekaterinburg, epidemic season 2022—2023, %)

Клинические диагнозы (по МКБ-10):	ТОРИ гриппозной этиологии, n = 90		ТОРИ негриппозной этиологии, n = 84		Достоверность различий (критерий Фишера, φ)	ТОРИ этиология не определена, n = 93	
	Абс. число	%	Абс. число	%		Абс. число	%
Инфекции верхних дыхательных путей (всего):	76	41,8	44	24,2	φ = 3,598, p < 0,01	62	34,1
J04.0	1	50,0	0	0,0	φ = 1,571, p > 0,05	1	50,0
J06.9	75	41,7	44	24,4	φ = 3,501, p < 0,01	61	33,9
Инфекции нижних дыхательных путей (всего):	14	16,5	40	47,1	φ = 4,408, p < 0,01	31	36,5
J18	6	25,0	8	33,3	φ = 0,637, p > 0,05	10	41,7
J20.9	8	13,1	32	52,5	φ = 4,854, p < 0,01	21	34,4
Итого	90	33,7	84	31,5	φ = 0,554, p > 0,05	93	34,8

ологии в возрастной группе от 0 до 2 лет был выявлен вирус гриппа A(H1N1)pdm09 — 32,6% от общего числа пациентов с положительным результатом ПЦР в данной возрастной группе, а также вирус гриппа B (14,1%).

Среди вирусов негриппозной этиологии были выявлены: hRSv — 27,2%; hBov — 8,7%; hRhv — 6,5%; hAdv — 4,3%; hPiv — 3,3%; hMpv — 2,2%; hCov — 1,1%.

В возрастной группе от 3 до 6 лет были выявлены: вирус гриппа A(H1N1)pdm09 (26,4%), вирус гриппа B (15,1%) и вирус A(H3N2) (1,9%). В структуре респираторных вирусов в данной возрастной группе, по сравнению с пациентами 0—2 лет, доля hRSv была практически одинаковой (26,4%), а вот доля детекции hRhv оказалась несколько выше (15,1%). У детей 3—6 лет одинаково часто выделялись вирусы hBov (5,7%) и hPiv (5,7%).

В группе детей школьного возраста (7—14 лет) структура выделенных вирусов гриппа несколько отличалась от этиологической структуры вирусов, выделенных у детей младшего возраста. Так в данной возрастной группе наиболее часто определялся вирус гриппа B — 52,0% (φ = 3,350, p < 0,01), несколько реже — вирус гриппа A(H1N1)pdm09 (24,0%) и редко — вирус A(H3N2) (4,0%). Среди вирусов негриппозной этиологии в данной возрастной группе были выявлены единичные случаи hRhv (8,0%), hRSv (4,0%), hMpv (4,0%), hCov (4,0%).

У подростков (15—17 лет) лишь в 4-х случаях были выявлены вирусы гриппа, в т.ч. A(H1N1)pdm09 (2) и B (2).

Этиологическая характеристика ТОРИ при выделении нескольких вирусов у одного пациента. В проведенном исследовании было выявлено 13 случаев микст-инфекций (8,1%).

Анализ полученных данных показал, что в 5-ти случаях отмечалось сочетание вирусов гриппа и вирусов негриппозной этиологии, в т.ч. одновременное выделение вируса гриппа A(H1N1)pdm09 + hRSv (2), гриппа

A(H1N1)pdm09 + hRhv (1), гриппа B и hMpv (1), а также вируса гриппа B и hRhv (1).

Среди вирусов негриппозной этиологии отмечалось 8 случаев микст-инфекций, которые были обусловлены сочетанием hRSv + hRSv (2), hRSv + hMpv (1), hRSv + hPiv (1), hRSv + hAdv (1), а также сочетанием hRSv с hBov (2) и hAdv (1).

Определение причин и закономерностей появления сочетанных инфекций на сегодняшний день активно изучается [11, 12, 13, 14, 9, 15].

Анамнез и диагноз по МКБ-10 у госпитализированных детей с ТОРИ. Анамнез обследованных пациентов практически не был отягощен наличием сопутствующих хронических заболеваний. Хроническую патологию имели 2,2% пациентов (6 чел.), которая была представлена недоношенностью, фолликулярной лимфомой IIIb степени, хроническим миеломоноцитарным лейкозом, бронхиальной астмой, синдромом Дауна. Положительный результат был выявлен у пациента с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (грипп B) и у пациента с бронхиальной астмой (грипп A(H1N1)pdm09).

Малое количество пациентов с сопутствующей соматической патологией не позволяет предположить наличие влияния соматического состояния пациента на развитие ТОРИ, однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В проведенном исследовании детей госпитализировали с различными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Наиболее часто (67,4% от числа обследованных пациентов) был поставлен диагноз J06.9 Острая инфекции верхних дыхательных путей, неуточненная; с меньшей частотой встречался диагноз J20.9 Острый бронхит неуточненный (22,8%), J18.9 Пневмония неуточненная (9,0%) и J04.0 Острый ларингит (0,7%).

Этиологическая характеристика ТОРИ в зависимости от поражения различных отделов респираторного тракта. Детекция вирусов гриппа и респираторных ви-

русов отмечалась как при инфекциях верхних дыхательных путей (ВДП), так и при поражении нижних дыхательных путей (НДП). Однако выявлены некоторые особенности выделения вирусов в зависимости от локализации инфекционного процесса. Так, например, этиология ТОРИ при инфекциях ВДП достоверно чаще была обусловлена вирусами гриппа (41,8%), тогда как при инфекциях НДП — вирусами негриппозной этиологии (47,1%) (табл. 2). Следует отметить, что у больных ТОРИ с такими диагнозами, как острый бронхит, респираторные вирусы выделялись достоверно чаще, чем вирусы гриппа (52,5% и 13,1% соответственно), а у пациентов с диагнозом пневмония практически в равных долях отмечалось определение как вирусов негриппозной этиологии, так и вирусов гриппа (33,3% и 25,0% соответственно).

Учитывая вышесказанное, хотелось бы отметить, что доля вакцинированных против гриппа среди детей с ТОРИ была крайне мала и составила лишь 2,6% (7 чел.), в т.ч. от 3 до 6 лет (4) и 7—17 лет (3).

## Выводы

■ Доля ТОРИ вирусной этиологии у детей, поступивших в стационары г. Екатеринбурга в 2022—2023 г.

## Список литературы:

1. Мескина Е.Р. Медико-социальное значение острых вирусных респираторных инфекций. Что нового? Инфекционные болезни. Лечение и профилактика. 2018; 8(4):41—51.
2. Ларина В.Н., Захарова М.И., Беневакская В.Ф., Головкин М.Г., Соловьев С.С. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 9(1):18—23.
3. Александрович Ю.С., Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г., Новопольцев Д.Е., Александрович И.В., Пшениснов К.В. Острые респираторные инфекции у детей. Осложнения и жизнеугрожающие состояния: Учебное пособие для врачей. СПб.: изд-во СПбГПМУ, 2021: 72.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году»; 2023:192—193.
5. Селькова Е.П., Гренкова Т.А., Гудова Н.В., Оганесян А.С. Итоги эпидемии гриппа 2017/18 гг. по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции. Особенности этиотропной терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 11:49—53.
6. Никифоров В.В. и др. Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение: метод. рекомендации. М.: Спецкнига, 2022:48.
7. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнатьева А.В. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018—2021 годы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022; 21(4):16—26. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
8. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 2 ноября 2009 г. № 01/16328-9-27 «О внедрении методических рекомендаций по сигнальному надзору за гриппом и ОРВИ».
9. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Шушакова Е.К., Мешкова Н.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Руженцова Т.А. Особенности течения гриппа при сочетании с другими вирусами у детей. Медицинский алфавит. 2021; (32): 7—9. doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-7-9
10. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федякина И.Т., и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019—2020 гг. в отдельных регионах России. Вопросы вирусологии. 2020; 65(6):335—349. doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4
11. Гладких Р.А., Молочный В.П., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Резник В.И., Полеско И.В. Клинико-этиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей города Ха-

эпидемический сезон, составила 65,2%, в т.ч. гриппозной (51,7%) и негриппозной (48,3%), включая случаи микст-инфицирования (8,1%).

■ В структуре вирусов гриппа в анализируемом периоде доминировал вирус гриппа А(H1N1)pdm09 (29,9%) и В (20,7%), также отмечались единичные случаи гриппа А(H3N2) (1,1%). Среди респираторных вирусов преобладали РС-вирусы (hRSv) (23,0%), риновирусы (hRhV) (9,2%) и бокавирусы (hBoV) (6,3%).

■ Наиболее тяжело респираторными инфекциями болели дети дошкольного возраста, в т.ч. первых 2-х лет (64,3%) и 3—6 лет (75,7%) жизни. Доля ТОРИ гриппозной этиологии составила 30,1% и 32,9% соответственно.

■ Этиология ТОРИ при инфекциях ВДП достоверно чаще была обусловлена вирусами гриппа (41,8%), тогда как при инфекциях НДП — вирусами негриппозной этиологии (47,1%).

Источник финансирования: Работа выполнена в рамках реализации НИР «Интегрированный подход к изучению эпидемиологических и молекулярно-генетических особенностей возбудителя гриппа и ОРВИ при тяжелых клинических формах в период массовой вакцинопрофилактики» Пер.№ НИОКТР 121041500044-2 ЕГИСУ НИОКТР.

## References:

1. Meskina Ye.R. Medical and social significance of acute viral respiratory infections. Anything new? Infectious diseases. *Treatment and prevention*. 2018; 8(4):41—51. (In Russ.)
2. Larina V.N., Zakharova M.I., Benevskaya V.F., Golovko M.G., Soloviev S.S. Acute respiratory viral infections and influenza: etiology, diagnosis and treatment algorithm. *RMJ. Medical Review*. 2019; 9(1):18—23. (In Russ.)
3. Alexandrovich Y.S., Kozlova E.M., Novopoltseva E.G., Novopoltseva D.E., Alexandrovich I.V., Pshenisnov K.V. Acute respiratory infections in children. Complications and life-threatening conditions. *Textbook for doctors*. St. Petersburg: Publishing house of Spbgpu, 2021:72. (In Russ.)
4. State Report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022»; 2023:192—193. (In Russ.)
5. Selkova E.P., Grenkova T.A., Gudova N.V., Oganesyana A.S. Results on influenza and acute respiratory viral infection in the 2017—2018 epidemic seasons. Features of etiotropic therapy. *RMJ. Medical Review*. 2018; 11:49—53. (In Russ.)
6. Nikiforov V.V. et al. Influenza and other acute respiratory infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment: method. recommendations. M.:Special book, 2022:48. (In Russ.)
7. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., et al. Features of the Circulation of ARVI Pathogens During of Emergence and Widespread of SARS-CoV-2 in the 2018—2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022; 21(4):16—26. (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
8. Letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare dated November 2, 2009 No. 01/16328-9-27 «On the implementation of methodological recommendations for the signal surveillance of influenza and SARS» (In Russ.)
9. Nikolaeva S.V. et al. Features of influenza's course in combination with other viruses in children. *Medicinskij Alfavit*. 2021; 32:7—9. (In Russ.) doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-7-9
10. Lvov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Fedyakina I.T., et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses during epidemic season 2019—2020 in some regions of Russia. *Problems of Virology=Voprosy Virusologii*. 2020; 65(6):335—349. (In Russ.). doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4
11. Gladikh A.R., Molochny V.P., Butakova L.V., Trotsenko O.E., Reznik V.I., Polesko I.V. Clinical and etiological characteristics of acute respiratory viral infections in hospitalized children of the city of Khabarovsk in the epidemic seasons 2014—2017. *Detskije Infektsii=Children's Infections*.

- баровска в эпидемических сезонах 2014—2017 гг. *Детские инфекции*. 2018; 17(2):6—14. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14
12. Бутакова Л.В., Гладких Р.А., Троценко О.Е., Молочный В.П., Сапега Е.Ю., Щеголева И.Е. Структура острых респираторных вирусных инфекций среди госпитализированных детей города Хабаровска в эпидемический сезон 2015—2016 гг. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; 62:22—27. doi.org/10.12737/23246
  13. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2015; 14(2):5—11. doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-5-11
  14. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Музыка А.Д., Усенко Д.В., Шабалина С.В., Медкова А.Ю., Горелов А.В., Понезева Ж.Б. Эволюция острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. РМЖ. 2020; 12:66—70.
  15. Николаева С.В., Усенко Д.В., Шабалина С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Инфекции респираторного тракта моно- и сочетанной этиологии у детей — актуальность проблемы в период пандемии COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(1):135—138. doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-135-138
  16. Резник В.И., Савосина Л.В., Лебедева Л.А., Жалейко З.П., Гарбуз Ю.А., Присяжнюк Е.Н. Этиологические особенности эпидпроцесса ОРВИ в современных условиях. *Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии*. 2023; 44:30—35.
  17. Сафина А.И., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Сложности диагностики и лечения острых респираторных инфекций у детей в сезон «тридемии». *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18(2):111—115. doi.org/10.20953/1817-7646-2023-2-111-115
  18. Драчева Н.А., Л.Н. Мазанкова. Сочетанная инфекция COVID-19 с ОРВИ различной этиологии у детей: распространенность и особенности течения. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):43—48. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-43-48
  19. Juliana A.E., Tang M-J, Kemps L, Noort A.C., Hermelijn S., Plotz FB., Zonneveld R., Wilschut J.C. Viral causes of severe acute respiratory infection in hospitalized children and association with outcomes: A two-year prospective surveillance study in Suriname. *PLoS ONE*. 2021; 16(2):1—11. doi.org/10.1371/journal.pone.0247000
  20. Milucky J., Pondo T., Gregory C.J., Iuliano D., et al. The epidemiology and estimated etiology of pathogens detected from the upper respiratory tract of adults with severe acute respiratory infections in multiple countries, 2014—2015. *PLoS ONE*. 2020; 15(10):2—20. doi.org/10.1371/journal.pone.0240309
  21. Asten L., Pinzon L.A., van de Kassteel J., Donker Ge, Lange D.W., Dongelmans D.A., Keizer N.F., Hoek W. The association between influenza infections in primary care and intensive care admissions for severe acute respiratory infection (SARI): A modelling approach. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020; 14(5):575—586. doi.org/10.1111/irv.12759
  - 2018; 17(2):6—14. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14
  12. Butakova L.V., Gladkikh A.R., Trotsenko O.E., Molochny V.P., Sapega E.Yu., Shchegoleva I.E. Structure of acute respiratory viral infections among hospitalized children of Khabarovsk in epidemic season of 2015—2016. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016; 62:22—27. (In Russ.) doi.org/10.12737/23246
  13. Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchaykin V.F., Cheshik S.G., Vartanyan R.V., Yablonskaya K.P. Metapneumovirus and bokavirus respiratory infections in the structure of SARS in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2015; 14(2):5—11. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-5-11
  14. Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Muzyka A.D., Usenko D.V., Shabalina S.V., Medkova A.Yu., Gorelov A.V., Ponezheva Zh.B. Evolution of acute respiratory viral coinfections in children. *RMJ*. 2020; 12:66—70. (In Russ.) doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-135-138
  15. Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Shabalina S.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Infections of the respiratory tract of mono- and combined etiology in children — the relevance of the problem during the COVID-19 pandemic. *Infectious Diseases*. 2021; 19(1):135—138. (In Russ.) doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-135-138
  16. Reznik V.I., Savosina L.V., Lebedeva L.A., Zhaleyko Z.P., Garbuz Yu.A., Prisyazhnyuk E.N. Etiological features of the ARVI epidemic process in modern conditions. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2023; 44:30—35. (In Russ.)
  17. Safina A.I., Vyzhlova E.N., Malinovskaya V.V. Challenges in the diagnosis and treatment of acute respiratory infections in children during the tridemic. *Vopr. Prakt. Pediatr*. 2023; 18(2):111—115. (In Russ.) doi.org/10.20953/1817-7646-2023-2-111-115
  18. Dracheva N.A., L.N. Mazankova. Combined infection of COVID-19 with ARI of various etiologies in children: prevalence and features of the course. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):43—48. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-43-48
  19. Juliana A.E., Tang M-J, Kemps L, Noort A.C., Hermelijn S., Plotz FB., Zonneveld R., Wilschut J.C. Viral causes of severe acute respiratory infection in hospitalized children and association with outcomes: A two-year prospective surveillance study in Suriname. *PLoS ONE*. 2021; 16(2):1—11. doi.org/10.1371/journal.pone.0247000
  20. Milucky J., Pondo T., Gregory C.J., Iuliano D., et al. The epidemiology and estimated etiology of pathogens detected from the upper respiratory tract of adults with severe acute respiratory infections in multiple countries, 2014—2015. *PLoS ONE*. 2020; 15(10):2—20. doi.org/10.1371/journal.pone.0240309
  21. Asten L., Pinzon L.A., van de Kassteel J., Donker Ge, Lange D.W., Dongelmans D.A., Keizer N.F., Hoek W. The association between influenza infections in primary care and intensive care admissions for severe acute respiratory infection (SARI): A modelling approach. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020; 14(5):575—586. doi.org/10.1111/irv.12759

Статья поступила 10.10.23.

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов.  
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest.

# Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии у детей

Тян Н. С.<sup>1,2</sup>, Бабаченко И. В.<sup>1,2</sup>, Голева О. В.<sup>1</sup>, Орлова Е. Д.<sup>1</sup>, Безверхая Н. С.<sup>1</sup>, Калинин Р. С.<sup>1</sup>, Цай В. В.<sup>1</sup>, Пинковская Е. В.<sup>3</sup>, Крылов А. В.<sup>1</sup>, Кусакин А. В.<sup>1</sup>, Эйсмонт Ю. А.<sup>1</sup>, Мукомолова А. Л.<sup>1</sup>, Базиян Е. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** охарактеризовать клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза (ИМ) ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии у детей. **Материалы и методы:** выполнено одноцентровое проспективное исследование на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2021–2022 гг., включившее 84 пациента с ИМ ВЭБ ( $n = 40$ ), ВГЧ-6 ( $n = 11$ ), ВЭБ + ВГЧ-6 этиологии ( $n = 33$ ). Методы лабораторной диагностики включали клинический, биохимический анализы крови, качественное и количественное исследование крови (цельная кровь, плазма) на ДНК герпесвирусов 4–6 типов методом ПЦР. **Результаты.** Пациенты с ВЭБ ИМ были достоверно старше, чем с ВГЧ-6 и ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ ( $p \leq 0,004$ ). Основной жалобой являлась лихорадка (медиана  $39,0^\circ\text{C}$ ,  $Q1-Q3$   $38,5-39,3^\circ\text{C}$ ). Среди клинических проявлений во всех группах доминировало затруднение носового дыхания (93%), тонзиллит (86%), периферическая шейная лимфаденопатия (100%). Спленомегалия отмечалась значительно реже, чем гепатомегалия, во всех группах. Достоверных различий в уровне лейкоцитов во всех группах пациентов выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Среди лабораторных маркеров повышенные значения лимфоцитов, атипичных мононуклеаров, а также синдром цитолиза были характерны для ВЭБ-инфекции в моноварианте ( $p \leq 0,007$ ). Уровень нейтрофилов, напротив, был достоверно выше в группе пациентов с ВГЧ-6 ИМ ( $p \leq 0,014$ ). При генотипировании ВГЧ-6 в 100% случаев выявлен генотип В. При анализе уровней вирусной нагрузки ВЭБ зафиксировано, что при ИМ ВЭБ-этиологии данный показатель достоверно выше, чем при ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6) как в плазме ( $p = 0,0008$ ), так и цельной крови ( $p = 0,028$ ). Между значениями вирусной нагрузки в разных биосредах обнаружена прямая умеренная корреляционная связь ( $r = 0,413$ ,  $p < 0,05$ ). **Заключение:** полученные результаты подчеркивают важность клинико-этиологической диагностики, в т.ч. определения ВГЧ-6-инфекции, для своевременного учета детей с ИМ и охвата их диспансерным наблюдением.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, бета-герпесвирус человека 6, ВГЧ-6В, дети

## Clinical, laboratory and virological aspects in infectious mononucleosis of EBV- and HHV-6 etiology in children

Tian N. S.<sup>1,2</sup>, Babachenko I. V.<sup>1,2</sup>, Goleva O. V.<sup>1</sup>, Orlova E. D.<sup>1</sup>, Bezverkhaya N. S.<sup>1</sup>, Kalinin R. S.<sup>1</sup>, Tsay V. V.<sup>1</sup>, Pinkovskaya E. V.<sup>3</sup>, Krylov A. V.<sup>1</sup>, Kusakin A. V.<sup>1</sup>, Eismont Y. A.<sup>1</sup>, Mukomolova A. L.<sup>1</sup>, Bazian E. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

**Purpose:** To characterize clinical and laboratory features of infectious mononucleosis (IM) of EBV and HHV-6 etiology among children. **Material and methods.** A single-center prospective study was performed at Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases in 2021 – 2022, which included 84 patients with IM EBV ( $n = 40$ ), HHV-6 ( $n = 11$ ), EBV + HHV-6 ( $n = 33$ ). Methods of laboratory diagnostics were clinical, biochemical blood tests, qualitative and quantitative PCR of blood (whole blood, plasma) to herpesvirus 4–6 types. **Results.** Patients with EBV IM were significantly older than children with HHV-6 IM and EBV + HHV-6 IM ( $p \leq 0,004$ ). The main complaint of patients was fever (median  $39,0^\circ\text{C}$ ,  $Q1-Q3$   $38,5-39,3^\circ\text{C}$ ). Nasal stuffiness (93%), tonsillitis (86%), peripheral cervical lymphadenopathy (100%) dominated among clinical manifestations in all groups. Splenomegaly was noted more rarely than hepatomegaly in children. There were no significant differences in the level of leukocytes among patients ( $p > 0,05$ ). Increased values of lymphocytes, atypical mononuclear cells, hepatic cytolysis syndrome were characteristic of EBV-monoinfection ( $p \leq 0,007$ ). On the contrary, level of neutrophils was significantly higher in the HHV-6 IM group. Genotype HHV-6B was detected in 100% of cases. Assay of EBV viral load showed following: this indicator in plasma ( $p = 0,0008$ ) and whole blood ( $p = 0,028$ ) in EBV patients was significantly higher than among EBV + HHV-6 IM. A direct moderate correlation was found between viral loads in different human fluids ( $r = 0,413$ ,  $p < 0,05$ ). **Conclusions.** The results emphasize the importance of clinical and etiological diagnosis, including HHV-6 determination, for the well-timed registration of children with IM and their coverage with regular medical check-up.

**Keywords:** infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, Human beta-herpesvirus 6, HHV-6B, children

**Для цитирования:** Тянь Н.С., Бабаченко И.В., Голева О.В., Орлова Е.Д., Безверхая Н.С., Калинин Р.С., Цай В.В., Пинковская Е.В., Крылов А.В., Кусакин А.В., Эйсмонт Ю.А., Мукомолова А.Л., Базиян Е.В. Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии у детей. *Детские инфекции.* 2023; 22(4):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-34-38

**For citation:** Tian N.S., Babachenko I.V., Goleva O.V., Orlova E.D., Bezverkhaya N.S., Kalinin R.S., Tsay V.V., Pinkovskaya E.V., Krylov A.V., Kusakin A.V., Eismont Y.A., Mukomolova A.L., Bazian E.V. Clinical, laboratory and virological aspects in infectious mononucleosis of EBV- and HHV-6 etiology in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2023; 22(4):34-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-34-38

### Информация об авторах:

Тян Наталья Сергеевна (Tian N.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; tiannatalia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9799-5280>

Бабаченко Ирина Владимировна (Babachenko I.), д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательского отдела капельных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; babachenko-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>

Голева Ольга Владимировна (Goleva O.). к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; goleva.ao@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>

Орлова Елизавета Денисовна (Orlova E.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 3x3.9@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3971-0117>

Безверхая Надежда Сергеевна (Bezverkhaya N.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний

ний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; bns1902@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4609-3567>

Калинин Роман Сергеевич (Kalinin R.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; rancu43@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1791-7045>

Цай Виктория Викторовна (Tsay V.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; viktoriya14054@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6488-8369>

Пинковская Екатерина Викторовна (Pinkovskaya E.), студент Санкт-Петербургского государственного университета; Ekaterinapinkovskaya13@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-3282-5521>

Крылов Андрей Витальевич (Krylov A.), к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; an.litovchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5952-8430>

Кусакин Алексей Викторович (Kusakin A.), лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; axkusakin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9546-7831>

Эйсмонт Юрий Александрович (Eismont Yu.), к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; y-eis@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4828-8053>

Мукомолова Анна Львовна (Mukomolova A.), к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; amukomolova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2544-3265>

Базиян Елена Владимировна (Baziian E.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; waz2107gen@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7837-3315>

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — это инфекционное заболевание, вызываемое представителем семейства *Herpesviridae*, характеризующееся системным лимфопролиферативным процессом и сопровождающееся лихорадкой, интоксикацией и специфическими изменениями в гемограмме [1]. Отмечается длительное течение заболевания с риском хронизации процесса, в связи с чем требуется диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ИМ в течение 1 года [2, 3].

Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году», ИМ занимает 7 место среди экономически значимых инфекционных заболеваний, приводя к ущербу в 2,2 млн рублей, что сопоставимо с данными за 2020 год (9 место, 2,3 млн рублей) [4, 5]. В Санкт-Петербурге уровень заболеваемости за 2020 — 2021 г. сохраняется на стабильном уровне: 1782 и 1792 случая в год (33,01 на 100 тыс. населения и 33,28 на 100 тыс. населения соответственно). В возрастной структуре доминирует детское население: 1367 и 1369 случаев в 2020 и 2021 г. Анализ заболеваемости ИМ не учитывает этиологических особенностей и не отражает случаев атипичных заболеваний.

Согласно литературным данным, лидирующие позиции в этиологической структуре ИМ занимают ВЭБ в моноварианте (31—42%) и ВЭБ + цитомегаловирус (ЦМВ) 31% [2, 6]. Значительно реже (3%) в качестве этиологического фактора отмечают вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) в моноварианте [6, 7]. На долю сочетанного инфицирования ВГЧ-6 + ВЭБ приходится 5,5% случаев, ВГЧ-6 + ЦМВ — 2%, ВГЧ-6 + ВЭБ + ЦМВ — 2,5% [6].

В стандарт оказания медицинской помощи детям при ИМ в план лабораторной диагностики включены только ВЭБ и ЦМВ, что приводит к гиподиагностике случаев ВГЧ-6 ИМ. Таким образом, требуются дальнейшие исследования клиничко-вирусологических характеристик ИМ ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии для совершенствования диагностики и расширения плана обследования в регламентирующих документах [8].

**Цель** исследования: охарактеризовать клинико-лабораторные особенности ИМ ВЭБ- и ВГЧ-6-этиологии у детей.

## Материалы и методы исследования

В проспективное одноцентровое исследование, выполненное на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2021—2022 г., включено 84 ребенка в возрасте от 1 года 6 месяцев до 17 лет 8 месяцев с лабораторно подтвержденным диагнозом «Инфекционный мононуклеоз».

При поступлении все дети были осмотрены врачом-инфекционистом и оториноларингологом. Выполнены клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония), биохимический анализ с оценкой уровня С-реактивного белка (СРБ), трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для этиологического обследования выполнено исследование цельной крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК герпесвирусов 4—6 типов в режиме реального времени, а также количественное исследование цельной крови и плазмы с использованием наборов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Вирусная нагрузка оценивалась в копиях ДНК/мл с последующим возведением результата в десятичный логарифм (lg). Все протоколы подготовки образцов и их выделения были выполнены согласно инструкциям производителей. По результатам детекции ДНК герпесвирусов выделены три группы пациентов: 1 — ВЭБ ( $n = 40$ ), 2 — ВГЧ-6 ( $n = 11$ ), 3 — сочетание ВЭБ и ВГЧ-6 ( $n = 33$ ). С целью генотипирования ВГЧ-6 по вариантам А и В использовали праймеры, описанные в работе A. Gravel, D. Sennett, L. Flamand (2013) [9], и коммерческие наборы «Интифика ВГЧ-6А/ВГЧ-6В» производства ООО «Алкор Био», Россия. Амплификацию проводили на SFX-96 («BioRad», США) с помощью набора «Евроген»: «Готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HS».

Математико-статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием модулей Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных StatSoft Statistica 7.0. Проверка количественных данных на нормальность распределения проводилась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от нормальности распределения количественных

**Таблица 1.** Клинические проявления инфекционного мононуклеоза различной этиологии и осложнения  
**Table 1.** Clinical features of infectious mononucleosis of various etiologies and its complications

Клинические проявления	ВЭБ ИМ (1 группа; n = 40)	ВГЧ-6 ИМ (2 группа; n = 11)	ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ (3 группа; n = 33)	p-значение ( $\chi^2$ -Пирсона)
Затруднение носового дыхания, абс. / %	37 / 93	11 / 100	30 / 91	> 0,05
Ринит, абс. / %	34 / 85	11 / 100	31 / 94	> 0,05
Боль в горле, абс. / %	31 / 78	6 / 55	18 / 55	> 0,05
Пастозность лица, абс. / %	8 / 20	0 / 0	3 / 9	> 0,05
Тонзиллит, абс. / %	37 / 93	10 / 91	25 / 76	> 0,05
Шейная лимфаденопатия (< 2 см в диаметре), абс. / %	7 / 17	6 / 55	14 / 42	0,018
Шейная лимфаденопатия ( $\geq$ 2 см в диаметре), абс. / %	33 / 83	5 / 45	19 / 58	0,018
Гепатомегалия, абс. / %	36 / 90	7 / 64	29 / 88	> 0,05
Спленомегалия, абс. / %	20 / 50	2 / 18	16 / 48	> 0,05
Экзантема, абс. / %	10 / 25	2 / 18	14 / 42	> 0,05
Острый средний отит, абс. / %	7 / 18	3 / 27	13 / 39	> 0,05
Острый синусит, абс. / %	3 / 8	0 / 0	4 / 12	> 0,05

**Таблица 2.** Лабораторные показатели при инфекционном мононуклеозе различной этиологии  
**Table 2.** Laboratory parameters for infectious mononucleosis of various etiologies

Медиана (Q1—Q3) / среднее ( $\pm$ SD) лабораторного показателя	ВЭБ ИМ (1 группа; n = 40)	ВГЧ-6 ИМ (2 группа; n = 11)	ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ (3 группа; n = 33)	p-значение (критерий Краскела-Уоллиса)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	17,3 (13,1—21,2)	14,6 (9,1—18,6)	14,9 (10,3—19,6)	> 0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	215 (161—259)	255 (222—348)	250 (206—304)	0,025
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	11,0 (7,6—13,8)	3,7 (1,7—5,1)	7,7 (5,4—12,9)	0,0003
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	3,8 (2,8—6,2)	7,6 (6,3—13,4)	4,5 (2,7—6,7)	0,048
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2 (1—5)	6 (0—13)	2 (1—6)	0,622
Сегментоядерные нейтрофилы, %	24 $\pm$ 13	58 $\pm$ 19	31 $\pm$ 18	0,000*
Лимфоциты, %	54 $\pm$ 11	25 $\pm$ 12	48 $\pm$ 17	0,000*
Моноциты, %	6 (4—9)	7 (4—12)	8 (5—14)	0,026
Атипичные мононуклеары, %	12 (5—24)	0 (0—0)	5 (0—10)	0,0001
СОЭ, мм/ч	18 $\pm$ 9	20 $\pm$ 14	20 $\pm$ 10	0,451*
СРБ, мг/л	4 (2—11)	28 (7,2—81)	5 (2—16)	0,011
АЛТ, ЕД/л	156 (68—340)	13 (10—18)	47 (23—157)	0,0001
АСТ, ЕД/л	103 (59—159)	39 (21—53)	64 (44—108)	0,004

\* — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

показателей определяли средние значения и стандартное отклонение (SD) или медиану с интерквартильными размахами: 25—75-й перцентили (Q1—Q3). Достоверность различий между признаками оценивалась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа или непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь количественных признаков определялась с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Значение коэффициента корреляции оценивалось по шкале Чеддока. Для выявления значимости различий ка-

чественных показателей использовался  $\chi^2$ -Пирсона. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Поправки по методу Бонферрони применялись при проведении множественных сравнений ( $p < 0,016$ ).

## Результаты и их обсуждение

Среди госпитализированных пациентов доминировали мальчики ( $n = 50$ ; 60%, против  $n = 34$ ; 44%). Пациенты с ВЭБ ИМ были достоверно старше (9,5 лет, Q1—Q3 5,5—13,5), чем с ВГЧ-6 ИМ в моноварианте

(2 года, Q1–Q3 2–4 лет;  $p = 0,004$ ) и ВЭБ + ВГЧ-6 (3 года, Q1–Q3 2–7 лет;  $p = 0,0001$ ). Между 2 и 3 группами достоверных различий в возрастной структуре получено не было ( $p > 0,05$ ). Схожие наблюдения описаны в исследовании отечественных авторов и объясняются инфицированием ВГЧ-6 в течение первых 3 лет жизни, ВЭБ — позднее, в возрасте старше 3 лет [2]. Медиана сроков заболевания на момент госпитализации составила 7 дней (Q1–Q3 5–9 дней), что отражает подострое начало болезни с постепенным развитием клинической картины. Достоверных различий в данном показателе среди трех групп получено не было ( $p > 0,05$ ). Анализ терапии на догоспитальном этапе у всех пациентов с ИМ ( $n = 84$ ) выявил назначение противовирусных препаратов в четверти случаев (23%). Антибактериальное лечение назначалось в 62%, группы были сопоставимы по частоте их применения.

Основной жалобой при поступлении у пациентов была лихорадка (медиана  $39,0^{\circ}\text{C}$ , Q1–Q3  $38,5$ – $39,3^{\circ}\text{C}$ ). Достоверных различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ), однако, в 3 группе ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ в 15% случаев ( $n = 5$ ) температура тела не повышалась. При ВЭБ ИМ лихорадка была длительнее (медиана 8 дней, Q1–Q3 6–10,5 дней), чем во 2 (медиана 6 дней, Q1–Q3 4–8 дней,  $p = 0,035$ ) и 3 группе (медиана 6,1 день, Q1–Q3 3–8 дней,  $p = 0,021$ ).

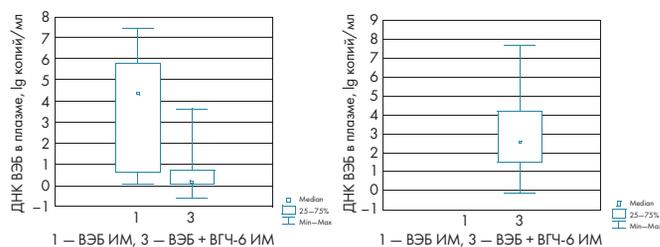
Основные клинические проявления ИМ различной этиологии представлены в таблице 1.

Во всех группах доминировало затруднение носового дыхания за счет аденоидита ( $n = 78$ , 93%) и тонзиллит ( $n = 72$ , 86%). Пастозность лица была характерна для 1 и 3 групп пациентов, статистически достоверных различий получено не было. Периферическая шейная лимфаденопатия выявлена в 100% случаев. В группе ВЭБ ИМ достоверно чаще отмечалось значительное увеличение данной группы лимфоузлов — более 2 см в диаметре ( $n = 33$ , 83% против  $n = 24$ , 55%,  $p = 0,007$ ). Во 2 и 3 группах практически с равной частотой регистрировались шейные лимфоузлы до 2 см (2 группа — 55% и 45%, 3 группа — 42% и 58% соответственно). Увеличение печени реже развивалось в группе ВГЧ-6 ИМ ( $n = 7$ , 64% против  $n = 65$ , 89%,  $p = 0,025$ ). Спленомегалия отмечалась значительно реже, чем гепатомегалия, во всех группах.

Среди осложнений со стороны ЛОР-органов доминировал острый отит во всех группах ( $n = 23$ , 27%), значительно реже диагностировался синусит ( $n = 7$ , 8%). У 2 детей в группе ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ заболевание протекало на фоне острой респираторной инфекции, остро-го обструктивного бронхита, без признаков дыхательной недостаточности.

Анализ лабораторных показателей у детей с ИМ представлен в таблице 2.

Достоверных различий в уровне лейкоцитов во всех группах пациентов выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Значения тромбоцитов были достоверно выше в группе ВГЧ-6 ИМ в сравнении с ВЭБ-этиологией ( $p = 0,013$ ). Примечательно, что абсолютное и относительное значения



**Рисунок 1.** Сопоставление вирусной нагрузки ВЭБ в плазме и цельной крови методом количественной ПЦР у детей с инфекционным мононуклеозом

**Figure 1.** Comparison EBV viral load in plasma and whole blood by quantitative PCR among children with infectious mononucleosis

лимфоцитов были значительно выше в 1 ( $p = 0,007$ ,  $p < 0,0001$ ) и 3 группах ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,0002$ ) по сравнению с ВГЧ-6 ИМ, но различий между ВЭБ и ВЭБ + ВГЧ-6 ИМ получено не было ( $p > 0,016$ ). Уровень нейтрофилов (абсолютный и относительный — сегментоядерные клетки), напротив, был достоверно выше во 2 группе пациентов ( $p \leq 0,014$ ), как и СРБ ( $p \leq 0,002$ ). Появление атипичных мононуклеаров при ИМ характерно для ВЭБ-инфекции, преимущественно в моноварианте:  $p < 0,0001$  при сравнении 1 и 2 групп. При ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6) уровень атипичных мононуклеаров в 2,5 раза ниже, чем при ВЭБ-моноинфекции ( $p = 0,007$ ). Уровень АЛТ достоверно выше в 1 группе в сравнении со 2 ( $p < 0,0001$ ) и 3 ( $p = 0,001$ ). Учитывая сильную корреляционную связь между уровнем трансаминаз ( $r = 0,916$ ,  $p < 0,05$ ), данные наблюдения зафиксированы и при анализе значений АСТ в 1 и 2, 3 группах ( $p = 0,002$  и  $p = 0,012$  соответственно). Общий билирубин во всех 3 группах преимущественно был в пределах нормальных значений, однако у 4 пациентов с ВЭБ ИМ зафиксировано повышение показателя до  $31$  мкмоль/л.

Генотипирование 17 образцов ВГЧ-6 выявило генотип В (100%).

Для оценки вирусной нагрузки ВЭБ и ВГЧ-6 выполнены количественная ПЦР с использованием двух биологических сред: плазма ( $n = 31$ ) и цельная кровь ( $n = 38$ ). При ИМ ВЭБ этиологии вирусная нагрузка ВЭБ была достоверно выше, чем при ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6) как в плазме ( $p = 0,0008$ ), так и цельной крови ( $p = 0,028$ ) (рис. 1). Данные наблюдения, вероятно, обусловлены снижением уровня вирусной нагрузки ВЭБ при ко-инфекции с ВГЧ-6, что требует дальнейшего изучения с расширением групп пациентов.

Выявлена прямая умеренная корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки ВЭБ в плазме и цельной крови ( $r = 0,413$ ,  $p < 0,05$ ). В исследовании зарубежных авторов Takano K. et al. (2018) описана схожая корреляция при выявлении ДНК ВГЧ-6 в плазме и цельной крови ( $r = 0,500$ ) [10]. Провести аналогичный анализ вирусной нагрузки ВГЧ-6 не удалось в виду малой выборки пациентов (определить вирусную нагрузку в плазме удалось в 3 случаях, в цельной крови — в 9).

Дети с ИМ ВЭБ-этиологии достоверно дольше требовали стационарного лечения, чем с ВГЧ-6 ( $p = 0,011$ ). В группе пациентов с ВГЧ-6 ИМ, несмотря на симптомокомплекс заболевания, выявление ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР в цельной крови, в 45% случаев ( $n = 5$ ) заключительный клинический диагноз трактовался как острая респираторная инфекция, а не ИМ и, следовательно, не проводилось дальнейшее диспансерное наблюдение.

### Заключение

ИМ ВЭБ-этиологии является «классическим» вариантом заболевания, характеризующимся типичным катаральным, лимфопролиферативным симптомокомплексом. Воспалительные изменения в гемограмме, а именно абсолютный и относительный лимфоцитоз, атипичные мононуклеары, характерны именно для ВЭБ-мо-

ноинфекции. Отмечается также синдром цитолиза, в редких случаях — холестаза, что отражает поражение гепатобилиарной системы. При ИМ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6) возможны аналогичные изменения, однако, менее выраженные. ВГЧ-6 ИМ реже характеризуется гепатолиенальным синдромом. Лабораторно отмечаются нейтрофилез, повышение уровня СРБ. Повышение уровня трансаминаз отмечается редко. При генотипировании ВГЧ-6 во всех случаях выявлен генотип В. При ВЭБ ИМ вирусная нагрузка ВЭБ в плазме и цельной крови достоверно выше, чем при ИМ сочетанной ВЭБ + ВГЧ-6 этиологии ( $p \leq 0,028$ ).

Полученные результаты подчеркивают важность клинико-этиологической диагностики, в т.ч. определения ВГЧ-6-инфекции, для своевременного учета детей с развитием ИМ различной этиологии и охвата их диспансерным наблюдением.

### Список литературы:

1. Справочник по инфекционным болезням у детей. Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб: СпецЛит, 2013:591.
2. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(3):62–72. DOI:10.20953/1729-9225-2020-3-62-72
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом. ФГБУ НИИДИ ФМБА России, протокол 91500.11.B27.0 01-2013. 2013: 70.
4. 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.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021:256.
6. Харламова Ф.С., Н.Ю. Егорова, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева, Е.В. Симонова Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2017; 96(4):42–47. DOI:10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47
7. Kharchenko Y., Zaretska A., Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb; (287):51–56.
8. Приказ Минздрава России от 09.11.20212 №801н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфекционном мононуклеозе средней степени тяжести».
9. Gravel A., Sinnett D., Flamand L. Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2013 Dec 26; 8(12):e84322. DOI:10.1371/journal.pone.0084322.
10. Takano K., Ogata M., Kawano R., Satou T., Nashimoto Y., Shirao K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int J Hematol*. 2018; 108:535–542. DOI:10.1007/s12185-018-2498-z

### References:

1. Guide of infectious diseases in children. Ed. Yu.V. Lobzin. SPb: SpecLit, 2013:591. (In Russ.)
2. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection. *Infectionnyye bolezni=Infectious Diseases*. 2020; 18(3): 62–72. (In Russ.) DOI:10.20953/1729-9225-2020-3-62-72
3. Clinical guidelines (treatment protocol) for providing medical care to children with infectious mononucleosis. FGBU NIIDI FMBA Rossii, protokol 91500.11.B27.0 01-2013. 2013:70. (In Russ.)
4. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. *Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka*, 2022:340. (In Russ.)
5. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. *Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka*, 2021:256. (In Russ.)
6. Kharlamova F.S., N.Yu. Egorova, O.V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonova The role of herpesvirus infection types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatryia im. G.N. Speranskogo*. 2017; 96(4):42–47. (In Russ.) DOI:10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47
7. Kharchenko Y., Zaretska A., Broshkov M. The features of the course of infectious mononucleosis of different etiology in children. *Georgian Med News*. 2019 Feb; (287):51–56.
8. Prikaz Minzdrava Rossii ot 09.11.20212 №801n «On approval of the standart of specialized medical care for infectious mononucleosis of moderate severity». (In Russ.)
9. Gravel A., Sinnett D., Flamand L. Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2013 Dec 26; 8(12):e84322. DOI:10.1371/journal.pone.0084322.
10. Takano K., Ogata M., Kawano R., Satou T., Nashimoto Y., Shirao K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int J Hematol*. 2018; 108:535–542. DOI:10.1007/s12185-018-2498-z

Статья поступила 15.05.23

#### 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

# Характер поражений центральной нервной системы при инфекциях, вызванных вирусом *Varicella Zoster*

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

Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Ярославль, Россия

Вирус *Varicella Zoster* способен вызывать поражения нервной системы, чаще в виде менингитов и менингоэнцефалитов.

**Цель:** выявить характер поражений центральной нервной системы при инфекциях, вызванных вирусом *Varicella Zoster*.

**Материалы и методы.** В статье приведены литературные данные и результаты собственных наблюдений 47 пациентов, лечившихся в ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница» в период с 2015 по 2021 годы. Больных с ветряной оспой было 20 детей (42,6%) в возрасте от 18 дней до 12 лет. Пациентов с опоясывающим герпесом было 27 (57,4%) человек, из них взрослых в возрасте от 24 до 82 лет — 20 (74,1%), детей от 4 до 14 лет — 7 (25,9%). **Результаты.** Проанализированы основные клинические и лабораторные показатели, выявлены особенности поражений центральной нервной системы, вызванные вирусом *Varicella Zoster*, и подтверждена медико-социальная значимость данной проблемы. Среди больных преобладали пациенты с опоясывающим герпесом — 27 (57,4%). При ветряной оспе у детей регистрировались менингиты (45,0%), менингоэнцефалиты (30,0%) и энцефалиты (25,0%). У детей с опоясывающим герпесом преобладали менингоэнцефалиты (71,4%), тогда как у взрослых — менингиты (65,0%); энцефалитов не было. Летальных исходов не было, 14,9% больных переведены в неврологическое отделение, 85,1% выписаны на амбулаторный режим.

**Ключевые слова:** поражения центральной нервной системы, вирус *Varicella Zoster*, дети, взрослые, менингит, менингоэнцефалит

## The nature of lesions of the central nervous system in infections, caused by *Varicella Zoster* virus

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

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

*Varicella Zoster* virus can cause damage to the nervous system, more often in the form of meningitis and meningoencephalitis.

**Purpose:** to identify the nature of damage to the central nervous system during infections caused by the *Varicella Zoster* virus. **Materials and methods.** The article presents the literature data and the results of own observations of 47 patients treated at the Infectious Diseases Clinical Hospital of Yaroslavl in the period from 2015 to 2021. There were 20 children (42.6%) aged from 18 days to 12 years with chickenpox. There were 27 (57.4%) patients with Herpes Zoster, of which 20 (74.1%) were adults aged 24 to 82 years, 7 (25.9%) were children aged 4 to 14 years. **Results.** The main clinical and laboratory indicators were analyzed, the features of central nervous system lesions caused by the *Varicella Zoster* virus were revealed, and the medical and social significance of this problem was confirmed. Among the patients, patients with Herpes Zoster predominated — 27 (57.4%). Meningitis (45.0%), meningoencephalitis (30.0%) and encephalitis (25.0%) were recorded in children with chickenpox. In children with Herpes Zoster, meningoencephalitis predominated (71.4%), while in adults - meningitis (65.0%); there were no encephalitis. There were no deaths, 14.9% of patients were transferred to the neurological department, 85.1% were discharged as outpatients.

**Keywords:** central nervous system lesions, *Varicella Zoster* virus, children, adults, meningitis, meningoencephalitis

**Для цитирования:** Ешмолов С.Н., Климовицкая Е.Г., Кузьмина М.Н., Ситников И.Г. Характер поражений центральной нервной системы при инфекциях, вызванных вирусом *Varicella Zoster*. Детские инфекции. 2023; 22(4):39-42. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-39-42

**For citation:** Eshmolov S.N., Klimovitskaya E.G., Kuzmina M.N., Sitnikov I.G. The nature of lesions of the central nervous system in infections, caused by *Varicella Zoster* virus. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(4):39-42. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-39-42

### Информация об авторах:

Ешмолов Сергей Николаевич (Eshmolov S., PhD), к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет; doctornsn@mail.ru; http://orcid.org/0000-0001-5562-7888

Климовицкая Елизавета Генриховна (Klimovitskaya E., PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет; k337003@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-1998-7832

Кузьмина Мария Николаевна (Kuzmina M., PhD), к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет; mnkuzmina@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-2836-4191

Ситников Иван Германович (Sitnikov I., MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет; sitnikov@ysmu.ru; http://orcid.org/0000-0002-2821-433X

Вирусы герпеса вызывают самые разнообразные заболевания человека, среди которых поражения нервной системы занимают основное место. Наиболее частыми формами нейроинфекций герпесвирусной этиологии являются менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты и энцефаломиелиты, которые характеризуются тяжестью течения, высокой летальностью и непредсказуемостью исходов. Нейроинфекции занимают особое место в практике врача. Их изучение тесно связано с трудностями диагностики, которая требует больших материальных затрат, современных методов обследования и высококвалифицированного персонала [1, 2].

Вирус *Varicella Zoster* (VZV) — один из широко распространенных герпесвирусов, вызывающий ветряную

оспу (ВО) при первичном инфицировании и опоясывающий герпес (ОГ) при реактивации латентной инфекции [3]. VZV — ДНК-содержащий вирус герпеса человека 3-го типа из семейства *Herpesviridae* (подсемейство *Alphaherpesvirinae*, род *Varicellavirus*), обладающий выраженными дерматотропными и нейротропными свойствами [4, 5].

В последние годы показатели заболеваемости ВО (по данным Роспотребнадзора) на территории Ярославской области остаются на достаточно высоком уровне. Так, за период с 2015 по 2021 годы в регионе наибольшее число заболевших ВО было выявлено в 2018 году и составило 12 087 случаев (947,36 на 100 тысяч населения), из них преимущественно дети в возрасте до 17 лет — 11 383 (4690,77 на 100 тысяч детского насе-

ления). Заболеваемость ОГ в регионе начала регистрироваться с 2019 года — 36 случаев (2,82 на 100 тысяч населения), из них среди детей в возрасте до 14 лет — 4 (1,85 на 100 тысяч детского населения). В 2020 году число заболевших увеличилось до 55 (4,22 на 100 тысяч населения), детей — до 10 (4,73 на 100 тысяч детского населения) [6].

При попадании в нервную систему вирус *Varicella Zoster*, помимо локализации в пределах периферического чувствительного нейрона, способен распространяться и на другие отделы центральной нервной системы (ЦНС). Так, при внедрении его в двигательные клетки и корешки развивается амиотрофический радикулоневрит, в серое вещество спинного мозга — миелитический синдром, в систему циркуляции цереброспинальной жидкости — менингоарахноидит или серозный менингит. При ОГ в процесс вовлекаются не только спинномозговые узлы и узлы черепно-мозговых нервов, которые поражаются чаще всего, но и вещество спинного (передние и особенно задние рога, белое вещество) и головного мозга (продолговатый мозг, мост, гипоталамическая область), а также мозговые оболочки. Стоит отметить, что возможно и прямое инфицирование головного мозга VZV, приводящее к развитию серозного воспаления оболочек или вещества мозга. При этом формируются периваскулярные инфильтраты, ухудшающие церебральное кровообращение. Вследствие этого возникает ишемия, которая может служить вторичным повреждающим фактором. Примерно у 30% пациентов на фоне инфекции в ЦНС развиваются васкулиты, которые могут принимать инсультаобразное течение с внезапным появлением гемипарезов и параличей [4].

Поражения нервной системы при ВО наблюдаются чаще у детей в возрасте 4–6 лет. Они проявляются в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов (характеризуются тяжелым течением), в редких случаях — в виде серозных менингитов, полирадикулоневритов и, как правило, не зависят от тяжести ветряной оспы [7, 8, 9, 10].

При ОГ ведущее место занимают поражения периферической нервной системы в виде невралгий, невропатий черепных и периферических нервов. Серозный менингит наблюдается лишь у 2% больных и часто не является моносиндромным, а протекает на фоне корешковых болей, расстройств чувствительности, невралгий [7, 10, 11].

Таким образом, поражения центральной нервной системы при VZV-инфекции создают важную медико-социальную проблему, дальнейшее изучение которой имеет особую практическую значимость.

**Цель** исследования — выявить характер поражений центральной нервной системы при инфекциях, вызванных вирусом *Varicella Zoster*, на современном этапе.

Научная новизна работы обоснована впервые изученными клинико-лабораторными особенностями поражений ЦНС при VZV-инфекциях на территории Ярославской области.

## Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 47 пациентов с поражениями ЦНС при инфекциях, вызванных вирусом *Varicella Zoster*, лечившихся в ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница» в 2015–2021 г. Среди них больных ветряной оспой было 20 (42,6%), опоясывающим герпесом — 27 (57,4%).

У всех пациентов изучалась клиническая картина заболевания в динамике и проводилось обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, исследование ликвора, биохимический анализ крови, молекулярно-биологический метод исследования содержимого везикул и ликвора, серологический анализ крови; магнитно-резонансную, компьютерную томографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга, УЗИ органов брюшной полости и почек, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию; консультации невролога, офтальмолога, ЛОР-врача. Математическая обработка данных выполнялась по стандартным статистическим алгоритмам.

## Результаты и их обсуждение

Наибольшее количество пациентов с поражением ЦНС при VZV-инфекциях отмечалось в 2017 году и составило 16 человек. В остальные годы наблюдений число больных варьировало от 3 до 8. В 2015 и 2021 годах пациентов с ветряной оспой не регистрировалось.

В группе больных с ВО наблюдалось 20 детей (42,6%): в возрасте от 18 дней до 1 года — 4 (20,0%), от 1 до 5 лет — 7 (35,0%), от 6 до 12 лет — 9 (45,0%); взрослых не было. Пациентов с ОГ — 27 (57,4%) человек, из них взрослых в возрасте от 24 до 82 лет — 20 (74,1%), детей от 4 до 14 лет — 7 (25,9%).

Характер поражений ЦНС при ВО был представлен в виде серозного менингита у 9 (45,0%) детей в возрасте от 18 дней до 8 лет, менингоэнцефалита — у 6 (30,0%) человек от 8 месяцев до 5 лет, энцефалита — у 5 (25,0%) пациентов от 1 года 8 месяцев до 9 лет. При ОГ серозный менингит был выявлен у 15 (55,6%), менингоэнцефалит — у 12 (44,4%) человек, энцефалитов не было. У детей с опоясывающим герпесом преобладали менингоэнцефалиты (у 5 — 71,4%), тогда как у взрослых — серозные менингиты (у 13 — 65,0%).

Поражения ЦНС при VZV-инфекциях характеризовались преимущественно среднетяжелыми формами — у 30 (63,8%). В 17 (36,2%) случаях заболевание протекало тяжело: у 9 (45,0%) детей с ВО и у 8 (29,6%) больных с ОГ. Осложнения были выявлены у 13 (27,7%) пациентов в виде неврита тройничного и лицевого нервов, а также вторичного инфицирования элементов сыпи.

У 29 (61,7%) больных отмечалась сопутствующая патология: у детей — гидроцефалия, кисты головного мозга, эпилепсия, анемия, врожденный порок сердца, атопический дерматит, гипотрофия, бронхиальная астма, острый лимфобластный лейкоз, коронавирусная COVID-19 инфекция; у взрослых — дисциркуляторная

энцефалопатия, последствия острого нарушения мозгового кровообращения, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, мигрень, остеохондроз позвоночника, миелопатия, псориаз, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит, хронический гастрит, холецистит.

В инфекционный стационар пациенты поступали на  $6,2 \pm 0,44$  день заболевания. Ведущие жалобы были: повышение температуры тела — у 45 (95,7%), головная боль — у 23 (48,9%), рвота — у 23 (48,9%), сыпь на теле — у 46 (97,9%), шаткая походка — у 8 (25,0%), слабость, вялость, недомогание, снижение аппетита — у 42 (89,4%) больных. Температурная реакция до  $38^\circ\text{C}$  выявлялась у 22 (48,9%) пациентов, от  $38^\circ\text{C}$  до  $39,5^\circ\text{C}$  — у 21 (46,7%) и выше  $39,5^\circ\text{C}$  — у 2 (4,4%) человек. Нормализация температуры тела отмечалась на  $8,4 \pm 0,71$  день болезни.

Клиническая картина была представлена интоксикационным, неврологическим, катаральным синдромами, а также экзантемой. Неврологический симптомокомплекс появлялся на  $5,04 \pm 0,62$  день от начала периода высыпаний. Головная боль (интенсивная, распирающая) у большинства пациентов имела диффузный характер без четкой локализации, у остальных — ограничивалась преимущественно теменной, височной, затылочной, лобной или периорбитальными областями. Рвота регистрировалась в 23 (48,9%) случаях, кратностью  $3,25 \pm 0,62$  раз и продолжительностью до  $2,12 \pm 0,41$  дней. Катаральный синдром наблюдался у 43 (91,5%) больных в виде гиперемии и зернистости задней стенки глотки, ринита и кашля. У 46 (97,9%) человек отмечалась характерная макуло-папулезно-везикулярная сыпь на коже и видимых слизистых оболочках с длительностью периода высыпаний —  $3,58 \pm 0,39$  дня. Проявления офтальмогерпеса регистрировались у 5 (18,5%) пациентов с ОГ.

Менингеальный синдром был диссоциированным, неярко выраженным и определялся у 42 (89,4%) больных. Из менингеальных знаков наиболее часто выявлялись ригидность затылочных мышц ( $1,89 \pm 0,32$  см) — у 34 (86,0%) и симптом Кернига — у 16 (38,1%), а также симптом Бехтерева — у 13 (31,0%) и Брудзинского — у 6 (14,3%) человек. Брюшные рефлексы не вызывались или быстро истощались у 13 (31,0%) пациентов. Менингеальные симптомы в виде умеренно выбухающего большого родничка и симптома подвешивания (Лессаж) наблюдались только у 2 детей в возрасте до одного года.

Очаговая симптоматика выявлялась у 23 (48,9%) больных: нарушение сознания (возбуждение, спутанность, сопор, оглушение) — у 5 (21,7%), мозжечковая атаксия — у 7 (30,4%), дезориентация в пространстве и времени, дизартрия — у 6 (26,1%), тонико-клонические судороги — у 3 (13,0%), нарушение зрения — у 5 (21,7%), снижение рефлексов и мышечного тонуса в конечностях — у 7 (30,4%). Реже определялись сглаженность носогубной складки — у 3 (13,0%), ограничение движения глазных яблок и девиация языка — у 3 (13,0%), горизонтальный нистагм — у 2 (8,7%), тре-

мор рук — у 1 (4,3%) и нижний парапарез — у 1 (4,3%) больного. Изолированный церебеллит диагностировался исключительно при ВО. У пациентов с ОГ мозжечковая атаксия всегда сочеталась с менингитом.

В общем клиническом и биохимическом анализе крови показатели не отличались от референсных значений. В ликворограмме отмечался умеренный лимфоцитарный плеоцитоз до  $107,20 \pm 20,24$  (клеток в мкл), нормальное содержание белка ( $58,32 \pm 3,95$  мг/л), глюкозы ( $3,20 \pm 0,11$  ммоль/л) и хлоридов ( $113,60 \pm 0,98$  ммоль/л). В группе пациентов с ОГ ДНК вируса *Varicella Zoster* в ликворе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определялась у 22 (81,5%), при ВО — лишь у 8 (40,0%) человек; в мазке содержимого везикул ДНК VZV методом ПЦР выявлялась у всех больных.

Визуализация головного мозга (МРТ, КТ, УЗИ) была выполнена 15 (31,9%) пациентам. Все больные были консультированы неврологом и офтальмологом.

План лечения включал: этиотропные средства (ацикловир для внутривенного введения), дегидратационную терапию (маннитол, фуросемид, ацетазоламид), 3 (6,4%) пациентам — иммуноглобулин для внутривенного введения, 22 (46,8%) — инфузионную терапию. 22 (46,8%) человека получали глюкокортикостероиды (дексаметазон). Больным с вторичным инфицированием элементов сыпи назначались антибактериальные препараты.

Средний койко-день в стационаре составил  $12,70 \pm 0,70$ . Летальных исходов не было. 7 (14,9%) пациентов были переведены в неврологическое отделение для дальнейшей реабилитации; 40 (85,1%) человек — выписаны на амбулаторный режим под наблюдение невролога.

## Заключение

Таким образом, данные проведенного исследования показали, что наибольшее количество заболевших VZV-инфекцией наблюдалось в 2017 году. Среди больных преобладали пациенты с опоясывающим герпесом — 27 (57,4%). При ветряной оспе у детей регистрировались менингиты (45,0%), менингоэнцефалиты (30,0%) и энцефалиты (25,0%). У детей с опоясывающим герпесом преобладали менингоэнцефалиты (71,4%), тогда как у взрослых — менингиты (65,0%); энцефалитов не было. Серозные менингиты чаще диагностировались при опоясывающем герпесе — 15 (62,5%), чем при ветряной оспе — 9 (37,5%).

Поражения ЦНС при ветряной оспе протекали тяжелее (45,0%), чем при опоясывающем герпесе (29,6%).

Неврологическая симптоматика регистрировалась на  $5,04 \pm 0,62$  день от начала высыпаний. Менингеальный симптомокомплекс был диссоциированным, неярко выраженным и отмечался у 89,4%, очаговая симптоматика — у 48,9% больных. Изолированный церебеллит наблюдался исключительно при ветряной оспе. У больных опоясывающим герпесом мозжечковая атаксия всегда сочеталась с менингитом.

При лабораторном подтверждении диагноза методом ПЦР ликвора ДНК VZV выявлялась чаще при опо-

ясывающим герпесе (81,5%), чем при ветряной оспе (40,0%).

Поражения ЦНС при VZV-инфекциях протекали от-

носительно благоприятно: летальных исходов не было, 14,9% больных переведены в неврологическое отделение, 85,1% выписаны на амбулаторный режим.

### Список литературы:

1. Кузьминых О.В., Бозбалаева М.Ж., Любимцева О.А., Бельтикова А.А. Вирусный менингоэнцефалит смешанной этиологии (цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр), с летальным исходом. Университетская медицина Урала. 2021; 7, №2(25): 32–34.
2. Нагорная А.В., Доскал Э.Ю., Кондрашова Ю.Л. [и др.]. Особенности цитокинового статуса при менингоэнцефалитах герпетической этиологии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Аллергология и иммунология. 2017; 18(1):55–56.
3. Максимова М.Ю. Неврологические нарушения при опоясывающем герпесе. MedicaMente. Лечим с умом. 2017; 3(1):21–24.
4. Викулов Г.Х., Максимова М.Ю., Вознесенский С.Л. [и др.]. Опоясывающий герпес: эпидемиология, клиника, алгоритмы диагностики, лечения и профилактики. Инфекционные болезни. 2019; 17(2):105–120. DOI:10.20953/1729-9225-2019-2-105-120
5. Николаева С.В., Погорелова О.О., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: актуальность проблемы. Медицинский совет. 2020; 10:28–33. DOI:10.21518/2079-701X-2020-10-28-33.
6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях по Ярославской области за январь-декабрь 2015–2021.
7. Белялетдинова И.Х., Малинникова Е.Ю., Митрофанова И.В., Прыткова М.И. Поражения нервной системы, вызванные вирусом Варицелла-Зостер у детей. Детские инфекции. 2016; 15(3):10–15. doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-10-15
8. Крамарь Л.В., Бокова З.М., Мыльникова М.М., Торшхоева Л.А. Ветряночный энцефалит у детей: клинико-лабораторные характеристики. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2019; 1:42–45.
9. Скрипченко Е.Ю., Лобзин Ю.В., Пальчик А.Б., Иванова Г.П., Мурина Е.А., Скрипченко Н.В. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95(2):14–21.
10. Ешмолов С.Н., Климовицкая Е.Г., Кузьмина М.Н., Ситников И.Г. Поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях. Детские инфекции. 2022; 21(4):15–20. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-15-20
11. Рюмин А.М., Собчак Д.М., Отмахова И.А., Сабурова О.А. Неврологические проявления реактивации вируса опоясывающего герпеса. Журнал инфектологии. 2022; 14(1):31–42. doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-1-31-42

### References:

1. Kuzminykh O.V., Bozbalaeva M.Zh., Lyubimtseva O.A., Beltikova A.A. Viral meningoencephalitis of mixed etiology (cytomegalovirus and Epstein-Barr), with fatal outcome. *University Medicine of the Urals*. 2021; 7, №2(25):32–34. (In Russ.)
2. Nagornaya A.V., Doskal E.Yu., Kondrashova Yu.L. [et al.]. Features of cytokine status in meningoencephalitis of herpetic etiology in patients with HIV infection. *Allergology and Immunology*. 2017; 18(1):55–56. (In Russ.)
3. Maksimova M.Yu. Neurological disorders in herpes zoster. *MedicaMente. Lechim s Umom*. 2017; 3(1):21–24. (In Russ.)
4. Vikulov G.H., Maksimova M.Yu., Voznesensky S.L. [et al.]. Herpes zoster: epidemiology, clinic, algorithms for diagnosis, treatment and prevention. *Infectious Diseases*. 2019; 17(2):105–120. (In Russ.) DOI:10.20953/1729-9225-2019-2-105-120
5. Nikolaeva S.V., Pogorelova O.O., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Vaccinoprophylaxis of chickenpox: the relevance of the problem. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 10:28–33. (In Russ.) DOI:10.21518/2079-701X-2020-10-28-33
6. Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. Federal center for hygiene and epidemiology. Information about infectious and parasitic diseases in the Yaroslavl region for January-December 2015–2021. (In Russ.)
7. Belyaletdinova I.Kh., Malinnikova E.Yu., Mitrofanova I.V., Prytkova M.I. Nervous system lesions caused by the Varicella-Zoster virus in children. *Det'skie Infektsii = Children's Infections*. 2016; 15(3):10–15. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-10-15
8. Kramar L.V., Bokova Z.M., Mylnikova M.M., Torshkoeva L.A. Chickenpox encephalitis in children: clinical and laboratory characteristics. *Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2019; 1:42–45. (In Russ.)
9. Skripchenko E.Yu., Lobzin Yu.V., Palchik A.B., Ivanova G.P., Murina E.A., Skripchenko N.V. Neurological complications and prognosis of their development in chickenpox in children. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo*. 2016; 95(2):14–21. (In Russ.)
10. Eshmolov S.N., Klimovitskaya E.G., Kuzmina M.N., Sitnikov I.G. Lesions of the nervous system in herpesvirus infections. *Det'skie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(4):15–20. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-15-20
11. Ryumin A.M., Sobchak D.M., Otmakhova I.A., Saburova O.A. Neurological manifestations of reactivation of herpes zoster virus. *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2022; 14(1):31–42. (In Russ.) doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-1-31-42

Статья поступила 14.09.23

**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 ингаляционной стероидной терапии у детей с коклюшем

Попова О. П.<sup>1,3</sup>, Швецова Ю. В.<sup>2</sup>, Бунин С. В.<sup>2</sup>, Фёдорова И. М.<sup>3</sup>, Котелева С. И.<sup>3</sup>, Гречишников О. Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

<sup>2</sup>Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Россия

**Цель** исследования: анализ эффективности применения ингаляционной стероидной терапии у больных коклюшем.

**Материалы и методы:** под наблюдением находилось 74 больных коклюшем, среди которых 40 детям в комплексную терапию был включены ингаляции с будесонидом (основная группа). 34 больных группы сравнения получали только базисную терапию. Возрастная структура в основной группе выглядела следующим образом: детей до 1 года было 18 (47,4 ± 8,1%), 1–3 лет — 7 (18,4 ± 6,3%), 4–6 лет — 8 (21,0 ± 6,6%), 7–14 лет — 7 (13,2 ± 5,5%) и была сопоставима с группой сравнения. Для верификации коклюша были применены метод ПЦР и серологическая диагностика (ИФА) с использованием тест-системы «Ridascreen / Bordetella pertussis» («R-biofarm AMG», Германия). **Результаты:** будесонид назначали курсом на 5–7 дней. Клинический анализ динамики характера кашля в основной группе показал, что сокращение количества приступов ко 4–5 дню применения будесонида отмечалось у большинства детей (35 (87,5 ± 5,2%). В основной группе приступы кашля с частотой более 15–25 раз в сутки сохранялись в течение 2,7 ± 0,2 дней, а в группе сравнения — 4,3 ± 0,2 дней ( $p < 0,001$ ). Купирование бронхообструктивного синдрома наблюдалось в более короткие сроки, что способствовало сокращению средней длительности пребывания больных в стационаре. Применение ингаляционной стероидной терапии может служить способом оптимизации терапии коклюша у детей.

**Ключевые слова:** коклюш, кашель, цианоз лица, ингаляции, будесонид

## Experience of using inhaled steroid therapy in children with whooping cough

Popova O. P.<sup>1,3</sup>, Shvetsova Yu. V.<sup>2</sup>, Bunin S. V.<sup>2</sup>, Fedorova I. M.<sup>3</sup>, Koteleva S. I.<sup>3</sup>, Grechishnikova O. G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Infection Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

<sup>3</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

**The aim** of study: analysis of the effectiveness of inhaled steroid therapy in patients with whooping cough.

**Materials and methods:** 74 patients with whooping cough were observed, among whom 40 children included inhalations with Budesonide in complex therapy (main group). 34 patients in the comparison group received only basic therapy. The age structure in the main group was as follow: there were children under one years old 18 (47.4 ± 8.1%), 1–3 years — 7 (18.4 ± 6.3%); 4–6 years — 8 (21 ± 6.6%), 7–14 years — 7 (13.2 ± 5.5%) and comparable to the comparison group. To verify whooping cough were used the PCR method and serological diagnostic (IFA) using a test system "Ridascreen/Bordetella pertussis" («R-biofarm AMG», Germany). **Results:** budesonide was prescribed for a course of 5–7 days. Clinical analysis of dynamics of cough in main group showed, that a reduction in a number of attacks by the 4–5<sup>th</sup> day of budesonide was observed in majority of children (35/87.5 ± 5.2%). In the main group coughing attacks with a frequency of more than 15–25 times a day persisted for 2.7 ± 0.2 days, and in comparison group — 4.3 ± 0.2 ( $p < 0.001$ ). Relief of broncho-obstructive syndrome was observed in shorter period of time, which contributes to a reduction in the average length of stay of the patient in the hospital.

**Keywords:** whooping cough, cough, facial cyanosis, inhalations, budesonide

**Для цитирования:** Попова О.П., Швецова Ю.В., Бунин С.В., Фёдорова И.М., Котелева С.И., Гречишников О.Г. Опыт применения ингаляционной стероидной терапии у детей с коклюшем. Детские инфекции. 2023; 22(4):43-47. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-43-47

**For citation:** Popova O.P., Shvetsova Yu.V., Bunin S.V., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Grechishnikova O.G. Experience of using inhaled steroid therapy in children with whooping cough. *Detskije Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(4):43-47. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-43-47

### Информация об авторах:

Попова Ольга Петровна (Popova O., MD, Professor), д.м.н. проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; doctorpopova@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-1772-5978

Швецова Юлия Вячеславовна (Shvetsova Yu.), врач-педиатр Инфекционной клинической больницы №1; juliashvetsova1983@gmail.ru

Бунин Сергей Валерьевич (Bunin S.), заведующий 3-м инфекционным педиатрическим отделением Инфекционной клинической больницы №1; bunin\_sergey72@mail.ru

Фёдорова Ирина Михайловна (Fedorova I.), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; vestnik07@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-0335-2752

Котелева Светлана Игоревна (Koteleva S.), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; felileo@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0003-1878-2234

Гречишников О.Г. Геннадьевна (Grechishnikova O.), к.б.н., с.н.с., руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; grecha77@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-0999-836X

Коклюш сохраняет высокую значимость в инфектологии. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости с вовлечением всех возрастных групп и взрослых. Так, согласно данным официальной статистики, за 9 месяцев 2023 года показатель заболеваемости коклюшем в Москве составил 28,33 против 3,34 в 2022 г. на 100 тыс. населения (рост в 8,5 раз). Наряду с сохранением актуальности всех аспектов

изучения коклюша, фармакотерапия при этой инфекции остаётся важной проблемой до настоящего времени, несмотря на использование большого арсенала лекарственных средств на протяжении многих лет. В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации исследования, направленные на оптимизацию терапии коклюша, приобретают особую значимость. Лечение больных коклюшем по-прежнему является комплексным,

включающим этиотропную, патогенетическую, симптоматическую терапию, а также средства, направленные на повышение иммунологической реактивности организма [1, 2]. Наиболее часто для лечения коклюша используется антибактериальная терапия. Вместе с тем, поскольку коклюш является инфекцией, симптомокомплекс которой обусловлен действием коклюшного токсина, проведение её должно быть рациональным. В современных условиях антибиотиками выбора остаются макролиды (кларитромицин, азитромицин, джозамицин) с наибольшей эффективностью применения в ранние сроки заболевания и уже при подозрении на коклюш в очагах инфекции. Важная роль при лечении коклюша отводится патогенетическим средствам. Безусловно, целесообразно использование противокклюшного антитоксического иммуноглобулина в качестве основного этиопатогенетического средства при лечении коклюша у детей. Широкое применение при лечении тяжёлых форм коклюша у детей первых месяцев жизни, сопровождающихся остановками дыхания, а также развитием энцефалопатии, получили глюкокортикоидные препараты (гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон) [3, 4].

Клинические наблюдения, посвящённые авторами изучению факторов негладкого, осложнённого течения коклюша, свидетельствуют о его частом сочетании с другими респираторными инфекциями. В практике это проявляется высокой частотой воспалительных изменений в бронхолёгочной системе, развитием бронхообструктивного синдрома с явлениями дыхательной недостаточности, нарастанием гипоксии, особенно у детей младшего возраста [5, 6, 7, 8]. Проведённые в последние годы научные исследования свидетельствуют о наличии состояния гиперергии в бронхолёгочной системе, как об одном из патогенетических механизмов затягивания инфекционного процесса при коклюше [9, 10, 11]. Клинико-иммунологические сопоставления, представленные нами ранее в литературе, показали, что при сравнительном анализе содержания IgE в крови значительно чаще высокие значения выявлялись при сочетании коклюша с респираторным микоплазмозом, респираторными вирусными инфекциями, чем при коклюше — моноинфекции [1]. В связи с этим представляется обоснованным включение в комплекс терапии больных с коклюшем, особенно при ассоциации с другими инфекциями, ингаляционные стероидные препараты как альтернатива их парентеральному введению, основываясь на их общебиологическом действии, возможности прямого влияния на стимуляцию, регенерацию альвеолярных макрофагов. Ранее в литературе была представлена единичная публикация, посвященная применению ингаляционных стероидов в лечении коклюша, где представленные данные носят наблюдательный характер [4].

**Целью** нашего исследования явилось изучение эффективности применения ингаляционной терапии будесонидом при коклюше у детей различного возраста на основании клинико-статистического анализа.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 74 больных коклюшем, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в возрасте от 3 месяцев до 14 лет. 40 детей, которым в комплексную терапию был включён будесонид в ингаляции, составили I-ю (основную) группу. Во II-ю группу (группа сравнения) вошли 34 больных коклюшем, получавшие только базисную терапию. Возрастное распределение в основной группе выглядело следующим образом: дети до 1 года — 18 (47,4 ± 8,1%), 1—3 лет — 7 (18,4 ± 6,3%), 4—6 лет — 8 (21,0 ± 6,6%), 7—14 лет — 7 (13,2 ± 5,5%). Группа сравнения была сопоставима по возрастному составу с основной группой (табл. 1).

Для верификации коклюша были применены метод ПЦР и серологическая диагностика (ИФА) с использованием тест-системы «Ridascreen/Bordetella pertussis» («R-biofarm AMG», Германия), позволяющей выявить антитела различных классов (IgM, IgG, IgA) к коклюшному токсину и филamentosному гемагглютиниру. Пороговый уровень для антител класса IgM составлял 17 Ед/мл, IgG — 18 Ед/мл, IgA — 26 Ед/мл. Исследования проводились в лаборатории эпидемиологии коклюшевых инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, а также в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».

Этиологическая расшифровка сопутствующих респираторных вирусных инфекций проводилась путём исследования слизи из носоглотки методом ПЦР на базе лаборатории ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ с использованием коммерческой тест-системы «Рибо-преп» («Амп-ли-Сенс», Москва). Проведение амплификации с гибридационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени осуществляли с тест-системами «Амп-ли-Сенс-ОРВИ-FL». Респираторный микоплазмоз был верифицирован методом ИФА с использованием наборов «Savyon» (Израиль).

Ингаляции с будесонидом назначали с момента поступления в стационар.

Критериями включения будесонида в комплекс терапии являлись:

- больные коклюшем-моноинфекцией со среднетяжёлой и тяжёлой формой заболевания;
- больные коклюшем-моноинфекцией со среднетяжёлой и тяжёлой формой заболевания с развитием бронхолёгочных осложнений;
- дети, переносящие коклюш в сочетании с респираторными вирусно-бактериальными инфекциями различной этиологии с осложнённым течением (бронхолёгочными изменениями) и без осложнений;
- сроки заболевания коклюшем от 2-х до 4-х недель.

Критериями исключения были:

- дети, имевшие в анамнезе указание на применение до поступления в стационар гормональных препаратов;
- дети с лёгкими формами коклюша;

**Таблица 1.** Распределение больных по возрасту  
**Table 1.** Distribution of patients by age

Возрастные группы/ Age groups	Основная группа/ Main group n = 38		Группа сравнения / Comparison group n = 34		Достоверность различий/ Significans of difference P
	Абс. число	% ± m	Абс. число	% ± m	
До 1 года	18	47,4 ± 8,1	13	38,2 ± 8,3	p > 0,05
1—3 лет	7	18,4 ± 6,3	6	17,6 ± 6,5	p > 0,05
4—6 лет	8	21,0 ± 6,6	9	26,5 ± 7,6	p > 0,05
7—14 лет	5	13,2 ± 5,5	6	17,6 ± 6,5	p > 0,05

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика больных  
**Table 2.** Comparative characteristic of patients

Сравниваемые показатели/ Comparable Indicators	Основная группа/ Main group n = 40		Группа сравнения/ Comparison group n = 34		Достоверность различий/ Significans of difference P	
	Абс. число	% ± m	Абс. число	% ± m		
Клинические формы/ Clinical forms	Тяжелая/Severe	3	7,5 ± 4,2	2	5,9 ± 4,0	p > 0,05
	Средне-тяжелая/Moderate	37	92,5 ± 4,2	32	94,1 ± 4,0	p > 0,05
Сроки заболевания/ Terms of disease	2-я неделя/2- week	6	15,0 ± 5,6	6	17,6 ± 6,5	p > 0,05
	3-я неделя/3- week	27	67,5 ± 7,4	24	70,6 ± 7,8	p > 0,05
	4-я неделя/4- week	7	17,5 ± 6,0	4	11,8 ± 5,5	p > 0,05
Отягощенный преморбидный фон/ Premorbid background	9	22,5 ± 6,6	7	20,6 ± 6,9	p > 0,05	

— дети с отягощённым аллергологическим фоном в анамнезе;

— дети в сочетании с вирусными кишечными и герпесвирусными инфекциями в стадии активации.

Дозы будесонида применялись согласно инструкции.

Для определения статистической достоверности полученных результатов был использован t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни.

### Результаты и их обсуждение

Клинические данные свидетельствовали, что у больных основной группы коклюш протекал как моноинфекция лишь у 9 детей (23,7 ± 6,9%), а у 29 (76,3 ± ± 6,9%) пациентов коклюшу сопутствовали ОРВИ различной этиологии, у 2-х (5,3 ± 3,6%) — респираторный микоплазмоз. Сходное соотношение имело место и в группе сравнения: коклюш как моноинфекция протекал у 6 (17,6 ± 6,5%) больных, в сочетании с ОРВИ — у 25 (62,5 ± 8,3%), с респираторной микоплазменной инфекцией — у 3 (23,5 ± 7,2%) пациентов. Обращало на себя внимание, что среди больных с микст-инфекциями заболевание осложнялось развитием бронхообструктивного синдрома у 23 (57,5 ± 7,8%) детей в основной и у 18 (52,9 ± 8,6%) в группе сравнения.

В основной группе детей коклюш был подтверждён методом ПЦР у 16 (40,0 ± 7,7%), методом ИФА — у 22 (55,0 ± 7,9%) детей. В группе сравнения удельный вес больных, у которых диагноз коклюша был верифициро-

ван обнаружением генома коклюшного микроба, составил 64,7 ± 8,2% (22 ребенка), ИФА — 35,3 ± 8,2% (12 детей). Анализ прививочного анамнеза показал, что в основной группе вакцинированных детей согласно календарю прививок не было, а в группе сравнения незаконченную вакцинацию имели 8 (23,5 ± 7,3%) детей. Основная и группа сравнения были репрезентативны между собой не только по возрасту больных, но и по тяжести заболевания, срокам заболевания, частоте выявления неблагоприятного преморбидного фона (табл. 2).

Как представлено в таблице 2, в обеих наблюдаемых группах преобладали среднетяжёлые формы болезни, имевшие место у 92,5 ± 4,2% и 94,1 ± 4,0% больных соответственно.

Все больные коклюшем, в комплексе терапии которых использовали стероидную ингаляционную терапию, были госпитализированы в стационар в периоде спазматического кашля. В зависимости от сроков заболевания будесонид был назначен на 2-й неделе от начала болезни у 8 (15,0 ± 5,6%) больных, на 3-й — 27 (67,5 ± ± 7,4%), на 4-й — 7 (17,5 ± 6,01%). Группа сравнения, как представлено в таблице 2, была сопоставима по срокам болезни.

Будесонид назначали курсом на 5—7 дней. Необходимо отметить, что в нашем исследовании будесонид назначался всем детям основной группы. Лечение проводили с первых суток пребывания в стационаре на фоне общепринятой терапии (противокашлевых препара-

**Таблица 3.** Продолжительность основных клинических симптомов коклюша  
**Table 3.** Duration of main symptoms of whooping cough

Клинические симптомы/ Clinical symptoms	Продолжительность симптомов (дни) (M ± m)/ Duration of symptoms (days)		Достоверность различий/ Significance of difference
	Основная группа/ Main group	Группа сравнения/ Comparison group	
Нарушение самочувствия/ Feeling unwell	4,3 ± 0,2	7,8 ± 1,3	p < 0,01
Цианоз лица/Facial cyanosis	4,0 ± 1,8	7,8 ± 0,4	p < 0,05
Частота приступов 15–25 раз/ Seizure frequency	2,7 ± 0,2	4,3 ± 0,2	p < 0,001
Бронхообструктивный синдром/ Broncho-obstructive syndrome	2,5 ± 0,9	4,5 ± 0,5	p < 0, 05
Снижение аппетита/ Decreased appetite	4,3 ± 0,2	6,1 ± 0,9	p < 0,05
Средняя длительность пребывания / Average length of stay	5,6 ± 0,3	8,7 ± 0,5	p < 0, 05

тов, фенобарбитала, пробиотиков, антибактериальных и муколитических средств по показаниям). В группе сравнения детям назначалась лишь базисная терапия.

Сравнительная оценка эффективности будесонида проводилась на основании следующих критериев: изменение характера кашля с сокращением количества и длительности приступов, исчезновение цианоза лица во время приступов кашля, уменьшение явлений гипоксии (улучшение самочувствия, аппетита и нормализация сна), сокращение сроков купирования бронхообструктивного синдрома. Сопоставление результатов лечения в группах сравнения показало эффективность будесонида по основным параметрам сравнения. Лечебный эффект определялся, прежде всего, урежением числа приступов кашля, который приобретал более продуктивный характер. Наряду с этим исчезали цианоз лица (губ, носогубного треугольника) при кашле, реже отмечалась рвота на фоне приступов. Анализ динамики характера кашля в основной группе показал, что сокращение количества приступов к 4–5 дню применения будесонида отмечалось у большинства детей (35 (87,5 ± 5,2%). При этом важно отметить, что назначение препарата и в более поздние сроки заболевания коклюшем сопровождалось выраженным терапевтическим эффектом.

**Клиническим примером** на основании информированного согласия родителей может служить история болезни ребёнка К., 10 месяцев, находившегося в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» с диагнозом: Коклюш, среднетяжёлая форма с 20.11.2022 по 28.11.2022.

При сборе анамнеза жизни установлено, что ребёнок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1-й половине. Родился с массой тела 3660 г, длиной 52 см, закричал сразу. Находился на естественном вскармливании, в весе прибавлял достаточно. Ранее не болел. Из анамнеза заболевания известно, что заболел 10.11.2022, когда появился редкий кашель

без лихорадки и катаральных явлений. Педиатром 11.11.2022 назначены амоксициллин-клавулановая кислота, амброксол, но кашель усиливался, с 16.11.2022 приобрёл приступообразный характер с гиперемией лица. К 20.11.2022 приступы кашля продолжительные, с багровением лица и цианозом носогубного треугольника, в связи с чем ребёнок госпитализирован в «ИКБ №1 ДЗМ».

При поступлении состояние расценено как средней тяжести. Ребёнок вялый, аппетит снижен. Кашель до 20 раз в сутки, приступообразный, с багровением лица, кратковременным цианозом губ. Приступы кашля продолжительные. Объективно: кожные покровы чистые. В лёгких пуэрильное дыхание. Сердечные тоны ритмичные, ясные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не увеличены. Стул и диурез в норме. Данные обследования: в мазке из зева на коклюш методом ПЦР от 20.11.2022 выделен геном *B. pertussis*. При исследовании методом ИФА от 23.11.2022 показатели были ниже порогового уровня (IgM — не выявлены, IgG — 10 ЕД/мл, IgA — не выявлены). В общем анализе крови от 20.11.22 — лейкоцитоз, характерный для больных коклюшем до 40,0 × 10<sup>9</sup>/л, гемоглобин 116 г/л, СОЭ 4 мм/час, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 22%, лимфоциты — 71%, моноциты — 4%.

Назначено лечение: будесонид 0,125 мг — 2 р/д. ингаляционно курсом на 5 дней, бутамират 0,5 мл (10 капель) 3 р/д. внутрь, бромизовал + кальция глюконат + кофеин + папаверин + фенобарбитал (паглюферал-1) 6,25 мг по фенобарбиталу (0,25 таб.) на ночь, оксигенотерапия после приступов.

На фоне проводимой терапии состояние ребёнка улучшалось: приступы кашля к 3-му дню лечения стали короче, с 4-го дня их частота не превышала 9 раз в сутки. Наряду с этим улучшалось самочувствие ребёнка: появился аппетит, стал активнее. При оценке лабораторных показателей также отмечена положительная ди-

намика: от 28.11.2022 лейкоцитоз  $20,3 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 116 г/л, СОЭ 7 мм/час, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 22%, лимфоциты — 67%, моноциты — 8%, анализ мочи без патологии. На 8-е сутки с момента поступления в стационар ребёнок выписан домой. Вышеприведенная история болезни демонстрирует, что назначение комплекса лечения, включающего стероидную ингаляционную терапию на 3-й неделе болезни, способствовало быстрой регрессии симптомов коклюша.

В таблице 3 представлен сравнительный анализ продолжительности основных симптомов коклюша. Если в основной группе приступы кашля с частотой более 15–25 раз в сутки сохранялись в течение  $2,7 \pm 0,2$  дней, то в группе сравнения —  $4,3 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,001$ ). Существенным результатом применения будесонида явилось также купирование бронхообструктивного синдрома в более короткие сроки, что способствовало сокращению средней длительности пребывания больных коклюшем в стационаре. Так, если у детей, получавших буде-

сонид, она составила  $5,6 \pm 0,3$  койко-дня, то в группе сравнения —  $8,7 \pm 0,5$  койко-дней ( $p < 0,05$ ).

Большое значение имело выявление нежелательных явлений от проводимой терапии. Ежедневное клиническое наблюдение и лабораторные исследования в динамике заболевания не выявили отрицательного влияния будесонида на организм детей.

### Заключение

Таким образом, применение будесонида у больных коклюшем показало выраженный клинический эффект, что проявлялось в облегчении и уменьшении приступов кашля, уменьшении явлений гипоксии, уменьшении сроков купирования бронхообструктивного синдрома, сокращении периода спазматического кашля. Наши наблюдения показали особую ценность использования ингаляционной терапии — способность оказывать положительное влияние в различные сроки заболевания коклюшем. Включение в комплекс лечения ингаляционной стероидной терапии можно рассматривать как один из способов оптимизации терапии больных коклюшем.

### Список литературы:

1. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. Москва: «ГЕОТАР-Медиа», 2017:184.
2. Бабаченко И.В. [и др.]. Коклюш у детей. М.: Комментарий, 2014: 75.
3. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп. *Педиатрия им. Г.Н Сперанского*. 2020; 99(6):98–104. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104
4. Баркадзе М.Д., Лютина Е.И., Журавлёва Е.С., Таточенко В.К. Ингаляционные стероиды в лечении коклюша. *Фарматека*. 2019. 26(10):45–49.
5. Хохлова Е.Н., Проняева Т.В., Гришакова Т.В., Кониченко Е.А. Современное течение коклюша у детей. Материалы XVII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». Москва, 2018. *Детские инфекции*. 2018; 17(1S):100–101.
6. Гасилина Е.С. и др. Коклюш у детей — клинико-эпидемиологическая характеристика в Самарской области. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(3): 54–60.
7. Zlomy M. Rediscovering Pertussis. *Front. Pediatr*. 2016; 4:52. doi:10.3389/fped.2016.00052
8. Kroes M.M., Mariman R., Hijdra D., Hamstra H-J., van Bortel K.L.W.M. van Putten J.P.M. et al. Activation of Human NK cells by *Bordetella pertussis* requires inflammasome activation in macrophages. *Front. Immunol*. 2019; 10:2030. doi:10.3389/fimmu.2019.02030. e Collection 2019
9. Попова О.П., Блякхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Драчева Н.А. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(5):82–87. DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87
10. Нестерова Ю.В., Орлов А.В., Бабаченко И.В. Гиперреактивность бронхов у детей — реконвалесцентом коклюша. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(4):51–57.
11. Попова О.П., Блякхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(3):84–90. doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90

### References:

1. Popova O.P. Modern aspects of whooping cough in children. Moscow: «Geotar-Media», 2017:184. (In Russ.)
2. Babachenko I.V. et al. Pertussis in children. M., 2014:175. (In Russ.)
3. Babachenko I.V., Nesterova Y.V., Skripchenko N.V. Clinical and laboratory features in children of age groups. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99(6):98–104. (In Russ.) DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104
4. Bakradze M.D., Lutina E.I., Juravleva E.S., Tatchenko V.K. Inhaled steroids in the treatment of whooping cough. *Pharmateka*. 2019. 26(10):45–49. (In Russ.)
5. Khohlova E.N., Pronyaeva T.V., Grishakova T.V., Konichenko E.A. The current course of whooping cough in children. Materials of the XVII Congress of Children's Infectious Diseases of Russia «Current issues of infectious pathology and vaccine prevention.» Moscow, 2018. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2018; 17(1S):100–101. (In Russ.)
6. Gasilina E.S. and other. Pertussis in children- clinical and epidemiological characteristics in the Samara region. *Journal of Infectology*. 2018; 10(3): 54–60. (In Russ.)
7. Zlomy M. Rediscovering Pertussis. *Front. Pediatr*. 2016; 4:52. doi:10.3389/fped.2016.00052
8. Kroes M.M., Mariman R., Hijdra D., Hamstra H-J., van Bortel K.L.W.M. van Putten J.P.M. et al. Activation of Human NK cells by *Bordetella pertussis* requires inflammasome activation in macrophages. *Front. Immunol*. 2019; 10:2030. doi:10.3389/fimmu.2019.02030. e Collection 2019
9. Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kaustin I.V. Age-related aspects of cytokine profile of immune response in pertussis in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2021; 66(5):82–87. (In Russ.)
10. Nesterova Y.V., Orlov A.V., Babachenko I.V. Bronchial hyperreactivity in children — reconvalescent whooping cough. *Journal of Infectology*. 2020; 12(4):51–57. (In Russ.)
11. Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V. Age-related aspects of cytokine profile of immune response in children with pertussis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020; 65(3):84–90. (In Russ.) doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90

Статья поступила 15.09.23

**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

# Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период: обзор литературы

КРАСИВСКИЙ А. В.<sup>1</sup>, КОВАЛЕВ О. Б.<sup>1</sup>, БОРИСОВА О. Ю.<sup>1,2</sup>, ШАМШЕВА О. В.<sup>1</sup>,  
КРАСИВСКАЯ А. В.<sup>3</sup>, МОЛОЧКОВА О. В.<sup>1</sup>, ТУРИНА И. Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва

<sup>3</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Массовая иммунизация *H. influenzae* типа b (Hib)-вакцинами привела к резкому снижению заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами гемофильной инфекции. *H. influenzae* вызывает разнообразный спектр заболеваний от обычно бессимптомного носительства до отита, синусита, эпиглоттита, пневмонии, эндоперикардита, воспаления подкожной клетчатки, артрита и является одним из четырех главных возбудителей бактериального менингита. **Материалы и методы.** Проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций за последние 20 лет в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library и Elibrary с целью выявления значимости гемофильной инфекции в вакцинальный период на основе анализа о ее распространении, клинических формах, а также антибиотикорезистентности возбудителя. **Результаты.** После начала массовой иммунизации от данной инфекции, *H. influenzae* типа b больше не является доминирующим серотипом, вызывающим инвазивные формы инфекций в большинстве стран. Повсеместно в мире лидирующие позиции занимают случаи инфекции, вызванные нетипируемыми серотипами *H. influenzae*, среди капсульных форм преобладают *H. influenzae* типа a, f и b (Hia, Hif, Hib). Незащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения и сульфаниламиды являются ведущими классами антибактериальных препаратов, к которым выработалась резистентность у штаммов *H. influenzae*. Разнообразие клинических форм по-прежнему актуально для гемофильной инфекции. Бактериemia, менингит и пневмония являются основными клиническими проявлениями инвазивной гемофильной инфекции, вызываемой типизируемыми и нетипизируемыми серотипами возбудителя.

**Ключевые слова:** *H. influenzae* типа b, гемофильная палочка, серотип, вакцинопрофилактика, резистентность к антибиотикам, чувствительность к антибиотикам

## Evolution of *Haemophilus influenzae* infection during the vaccination period: literature review

Krasivskiy A. V.<sup>1</sup>, Kovalev O. B.<sup>1</sup>, Borisova O. Yu.<sup>1,2</sup>, Shamsheva O. V.<sup>1</sup>, Krasivskaya A. V.<sup>3</sup>, Molochkova O. V.<sup>1</sup>, Turina I. E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Mass immunization with *H. influenzae* type b (Hib) vaccines has led to a sharp decrease in the incidence of invasive and non-invasive forms of *Haemophilus influenzae* infection. *H. influenzae* causes a diverse spectrum of diseases from usually asymptomatic carriage to otitis, sinusitis, epiglottitis, pneumonia, endopericarditis, inflammation of the subcutaneous tissue, arthritis, and is one of the four main causative agents of bacterial meningitis. **Materials and methods.** In order to identify the significance of *Haemophilus influenzae* infection during the vaccination period, an analysis was carried out on the spread of *Haemophilus influenzae* infection, its clinical forms, as well as the antibiotic resistance of the pathogen. A review of domestic and foreign publications over the past 20 years was conducted in the search engines PubMed, Google Scholar, Cochrane Library and Elibrary. **Results.** Studies conducted in various countries show that after the start of mass immunization, *H. influenzae* type b is no longer the dominant serotype of the pathogen causing invasive infections in most countries. Everywhere in the world, the leading positions are occupied by cases of infection caused by non-typable serotypes of *H. influenzae* type a, f, b (Hia, Hif, Hib) predominate among the capsular forms. Unprotected aminopenicillins, second-generation cephalosporins, and sulfonamides are the leading classes of antibacterial drugs to which *H. influenzae* strains have developed resistance. A variety of clinical forms is still relevant for hemophilic infection. Bacteremia, meningitis, and pneumonia are the main clinical manifestations of invasive *Haemophilus influenzae* infection caused by typed and non-typed serotypes of the pathogen.

**Keywords:** *H. influenzae* type b, serotype, vaccine prevention, antibiotic resistance, antibiotic sensitivity

**Для цитирования:** Красивский А.В., Ковалев О.Б., Борисова О.Ю., Шамшева О.В., Красивская А.В., Молочкова О.В., Турина И.Е. Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период: обзор литературы. *Детские инфекции.* 2023; 22(4):48-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57

**For citation:** Krasivskiy A.V., Kovalev O.B., Borisova O.Yu., Shamsheva O.V., Krasivskaya A.V., Molochkova O.V., Turina I.E. Evolution of *Haemophilus influenzae* infection during the vaccination period: literature review. *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2023; 22(4):48-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57

### Информация об авторах:

Красивский Александр Владимирович (Krasivskiy A.), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; wow125125@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0004-7743-9326>

Ковалев Олег Борисович (Kovalev O., MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; doctor87@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0273-6700>

Борисова Ольга Юрьевна (Borisova O., MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; olgborisova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>

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

Красивская Анна Владимировна (Krasivskaya A.), студентка 6 курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 0832976@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-9971-8909>

Молочкова Оксана Вадимовна (Molochkova O., PhD, Associate professor), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; [ci-journal@mail.ru](mailto:ci-journal@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2840-7382>

Турина Ирина Евгеньевна (Turina I., PhD, Associate professor), к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; [turina11@mail.ru](mailto:turina11@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9030-6131>

*Haemophilus influenzae* — грамотрицательная коккобацилла, колонизирующая носоглотку и ротоглотку человека у 80% детей и 20–30% взрослых [1].

Несмотря на обычно бессимптомное носительство, *H. influenzae* вызывает разнообразные клинические проявления. К неинвазивным формам, более легким по своему течению, относят поражение верхних дыхательных путей, отиты, синуситы [2]. К инвазивным — эпиглоттит, гнойный менингит, пневмонию, эндо-перикардит, воспаление подкожной клетчатки, артрит [3]. В силу анатомо-физиологических особенностей дети имеют склонность к более тяжелому течению инвазивных инфекций [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, гемофильная инфекция является одним из четырех главных возбудителей бактериального менингита в мире [5, 6].

Штаммы *H. influenzae*, обладающие капсульным полисахаридом, подразделяются на шесть различных типов: a, b, c, d, e или f. Серотипы штаммов *H. influenzae* без полисахаридной капсулы называются нетипируемыми Hi (NTHi). Среди инкапсулированных форм более вирулентными являются штаммы *H. influenzae* типа b, являющиеся наиболее частой причиной тяжелой инвазивной Hib-инфекции до введения Hib-вакцин в национальную систему иммунизации по всему миру [7].

Биологическими материалами для выявления *H. influenzae* являются: кровь, цереброспинальная жидкость, мокрота из дыхательных путей [8, 9]. Идентификация возбудителя проводится бактериологическим, серологическим или молекулярно-генетическим (ПЦР-диагностика) методами. В качестве серологического метода используется реакция латекс-агглютинации. Бактериологический метод подразумевает выявление возбудителя на плотных питательных средах с последующей биохимической идентификацией [10].

Специфической профилактикой против заболеваний, вызванных гемофильной инфекцией типа b, является вакцинация [11]. Существуют конъюгированные моновалентные вакцины, такие как «Акт-Хиб» (Франция), «Хиберикс» (Бельгия), и комбинированные вакцины: «Пентаксим» (Франция), «Инфанрикс Гекса» (Бельгия) [12, 13].

**Цель работы** — выявление значимости гемофильной инфекции в период вакцинации на основе анализа актуальной информации о ее распространении, клинических формах, а также антибиотикорезистентности возбудителя.

**Материалы и методы.** Обзор включает в себя клинические исследования, направленные на изучение актуальной информации о гемофильной инфек-

ции. Нами был проведен поиск данных в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library и Elibrary по следующим ключевым словам: *H. influenzae*, antibiotic susceptibility, serotype, antibiotic resistance, гемофильная палочка, резистентность, профилактика.

**Результаты.** Массовая иммунизация комбинированными Hib-вакцинами привела к резкому снижению заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами гемофильной инфекции. Однако, несмотря на вакцинацию, инфекция остается актуальной и в настоящее время. После начала тотальной иммунизации детей Hib-вакцинами в зарубежных странах отмечается рост числа случаев инвазивных форм заболевания, ассоциированных с гемофильной палочкой типа a, f, a также с бескапсульными (нетипируемыми) серотипами. Несмотря на широкий охват вакцинацией, *H. influenzae* типа b остается актуальной причиной инвазивных форм инфекции в ряде стран.

Martha McElligott et al. в своей работе изучали распространение гемофильной инфекции в Ирландии с проведением секвенирования штаммов *H. influenzae* разных серотипов, а также оценкой их чувствительности к антибиотикам с 2010 по 2018 г. Образцы взяты у 367 пациентов с инвазивными формами гемофильной инфекции. Отмечается, что один пациент включен в статистику дважды в связи с тем, что он был инфицирован двумя штаммами одновременно [14]. Результаты показали, что среди 367 случаев инвазивных форм гемофильной инфекции, 304 (83%) случая были вызваны нетипируемыми штаммами *H. influenzae*, 37 (10%) случаев — штаммами *H. influenzae* типа f, 15 (4%) случаев — типа b, 8 (2,1%) случаев — типа e, 1 (0,3%) — типа a, 1 (0,3%), — типа d и 1 (0,3%) — типа b(-). При этом, 32% (119/367) инвазивных и 41% (17/41) неинвазивных изолятов были устойчивы хотя бы к одному из антибактериальных препаратов. Множественная лекарственная устойчивость была обнаружена у 1% (n = 4) изолятов: NTHi (n = 2); Hib (n = 1) и Hie (n = 1). Штаммы NTHi (нетипируемые) оказались устойчивы к ампициллину, хлорамфениколу, тетрациклину, меропенему; серотипа Hib — к ампициллину, триметоприм/сульфаметоксазолу и хлорамфениколу. Штаммы *H. influenzae* серотипа Hie проявляли устойчивость к ампициллину, тетрациклину и рифампицину. Резистентность по крайней мере к одному противомикробному препарату была значительно выше среди NTHi (37%, 127/343) по сравнению с инкапсулированным *H. influenzae* (14%, 9/65),  $p = 0,0001$ : Hib (20%, 3/15), Hie (25%, 2/8), Hif (8%, 3/39) и Hid (100%, 1/1). Исследование показало частоту устойчивости к следующим антибактериальным препаратам: ципрофлоксацин (n = 4), тетрацик-

лин ( $n = 4$ ), меропенем ( $n = 7$ ), рифампицин ( $n = 1$ ) и хлорамфеникол ( $n = 2$ ). Уровень резистентности *H. influenzae* к триметоприм/сульфаметоксазолу составил 19% (69/367) и 24% (10/41) среди инвазивных и неинвазивных изолятов соответственно. Резистентность к триметоприм/сульфаметоксазолу наблюдалась среди NTHi (93%, 74/79), Hib (2,5%, 2/79), Hif (2,5%, 2/79) и Hid (1,3%, 1/79). Продукция  $\beta$ -лактамазы была основным механизмом устойчивости к ампициллину у инвазивных и нетипируемых штаммов *H. influenzae*. Существенного увеличения или уменьшения Hif и Hie на протяжении всего периода исследования (2010—2018 г.) не отмечалось, однако штаммы *H. influenzae* этих серотипов не были распространены в Ирландии до широкого применения Hib-вакцины [14].

По данным исследования Tønnessen et al., похожая ситуация отмечается в Норвегии. Гемофильная палочка также остается актуальной проблемой в вопросах инвазивных инфекций, таких как менингит, сепсис, пневмония. В период с 2017 по 2021 г. было выявлено 245 инвазивных случаев гемофильной инфекции, из которых 176 (78,1%) случаев были вызваны нетипируемыми *H. influenzae*, 30 (43,5%) случаев — *H. influenzae* типа f, 18 (26,5%) случаев — типа b, 15 (21,7%) случаев — типа a, 6 (8,7%) случаев — типа ef. При этом у 46,1% (113/245) штаммов была обнаружена устойчивость хотя бы к одному виду антибактериальных препаратов, 4 ( $n = 4$ ) штамма имели множественную лекарственную устойчивость. У 2 (10,5%) из 18 штаммов Hib имели устойчивость к ампициллину, тетрациклину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, стрептомицину и канамицину. Аналогичная резистентность была выявлена у 2 (13,3%) из 15 штаммов Hia. Как утверждают авторы, процент изолятов, устойчивых хотя бы к одному виду антибактериальных препаратов, существенно вырос по сравнению с 2004 годом, когда на примере устойчивости к ампициллину процент вырос с 2,5% до 9%. В поствакцинальную эпоху сменился вектор серотипов *H. influenzae*, вызывающих инвазивные формы инфекции. Если раньше основным серотипом, вызывающим тяжелые заболевания, был тип b, то в данное время в Норвегии первенство заняли нетипируемые серотипы *H. influenzae*, а штаммы *H. influenzae* типа b были лишь на 3 месте после f. За период исследования (т.е. 2017—2021 г.) не отмечалось скачков заболеваемости, хотя важно отметить, что в период пандемии COVID-19 доля нетипируемых серотипов *H. influenzae* существенно снизилась, в то время как доля инкапсулированных форм *H. influenzae* возросла. После окончания пандемии целевые значения вернулись в доковидное время [15].

McNeil et al., 2021, провели исследование в Техасе. Были включены изоляты, идентифицированные из крови, спинномозговой жидкости, плевральной жидкости или синовиальной жидкости у пациентов млад-

ше 18 лет. Лабораторией клинической микробиологии было выявлено 38 жизнеспособных для дальнейшего изучения штаммов *H. influenzae*, из которых 18 оказались инкапсулированными (тип a:  $n = 9$ ; тип e:  $n = 2$ ; тип f:  $n = 7$ ), 14 — нетипируемыми, 6 изолятов для типирования оказались недоступны. Случаев выявления *H. influenzae* типа b (Hib) выявлено не было. Средний возраст пациентов составил 29 месяцев. Диагнозы включали бактериемию ( $n = 19$ ), менингит ( $n = 8$ ), пневмонию ( $n = 6$ ) и септический артрит ( $n = 5$ ). Шесть штаммов *H. influenzae* обладали  $\beta$ -лактамазной активностью (15,7%) [16].

В работе Zulz et al., 2022, были выявлены 430 случаев (Аляска  $n = 253$ , Северная Канада  $n = 177$ ) инвазивных форм гемофильной инфекции в течение 2006—2017 г. Всего 412 изолятов, выделенных при этих случаях (Аляска  $n = 241$ , Северная Канада  $n = 171$ ), были доступны для секвенирования. Из них 151 изолят (37%) был нетипируемым (Аляска  $n = 127$ , Северная Канада  $n = 24$ ). Оставшийся 261 изолят был идентифицирован как: 164 (63%) Hia (Аляска  $n = 53$ , Северная Канада  $n = 111$ ); 43 (17%) Hib (Аляска  $n = 23$ , Северная Канада  $n = 20$ ), 4 (2%) Hic (Аляска  $n = 0$ , Северная Канада  $n = 4$ ), 4 (2%) Hid (Аляска  $n = 1$ , Северная Канада  $n = 3$ ) 10 (4%), Hie (Аляска  $n = 10$ , Северная Канада  $n = 0$ ) и 36 (14%) Hif (Аляска  $n = 27$ , Северная Канада  $n = 9$ ).

Среди 53 инвазивных случая Hia на Аляске 44 (83%) были у детей младше 2 лет. У детей в возрасте до 5 лет клинические проявления инвазивной Hia-инфекции были: менингит (45% на Аляске, 27% в Северной Канаде), бактериемия (26% в Северной Канаде) и пневмония (25% Аляска). У лиц старше 5 лет наиболее распространенными оказались пневмония (25% Аляска, 46% Северная Канада) и бактериемия (50% Аляска, 28% Северная Канада). Тяжесть заболевания, вызванного инвазивной формой инфекции Hia, сравнима с таковой при инвазивной Hib-инфекции до введения Hib-вакцины. Менингит являлся наиболее частым заболеванием у детей до 5 лет с инфекцией Hia на Аляске и в Северной Канаде [17].

Масштабное исследование провели Efron et al., 2022, в Аргентине. Из 1405 обследуемых пациентов наиболее частые клинические проявления гемофильной инфекции включали: пневмонию 34,5% (485/1405), острый менингит 28,9% (406/1405), бактериемию 25,8% (362/1405), реже целлюлит 4,1% (58/1405), артрит 2,4% (34/1405) и др. 4,3% (60/1405). У детей в возрасте до 1 года чаще встречался менингит, за которым следовала пневмония, и бактериемия. Пневмония была наиболее распространена у лиц в возрасте от 12 до 23 месяцев, бактериемия преобладала у детей 5—14 лет и взрослых 15—64 лет. Целлюлит и артрит чаще встречались у детей младше 2 лет. Наиболее распространенными штаммами *H. influenzae* оказались нетипируемые 44,5% ( $n = 625$ ),

далее следовали *H. influenzae* тип b — 41,1 % ( $n = 577$ ), тип a — 10,0 % ( $n = 140$ ), тип e — 2,3 % ( $n = 32$ ), тип d 0,9% ( $n = 13$ ), тип e 0,9% ( $n = 13$ ) и тип c 0,4% ( $n = 5$ ). Авторы отметили значительную связь между биологическими свойствами *H. influenzae*, в т.ч. наличием капсулы и серотипом, и возрастом пациента. Инкапсулированные штаммы *H. influenzae* наиболее часто были выделены от больных в возрасте от 1 месяца до 4 лет, в то время как нетипируемые штаммы — у детей в возрасте 0—1 месяца и в возрасте 5 лет и старше. Наиболее часто инкапсулированные штаммы, идентифицированные во всех возрастных группах, принадлежали к типам b и a. Штаммы серотипа b преобладали у детей до 5 лет.

Были обнаружены значимые ассоциации между выделением *H. influenzae* типа b и менингитом у больного ( $p < 0,001$ ), целлюлитом ( $p < 0,001$ ) и артритом ( $p < 0,001$ ). Также достоверная связь между нетипируемыми (NTHi) штаммами и пневмонией ( $p < 0,001$ ), бактериемией ( $p < 0,001$ ) и неонатальным сепсисом ( $p < 0,001$ ). Среди новорожденных наиболее частыми диагнозами оказались: сепсис 42,4% (28/66), бактериемия 31,8% (21/66), пневмония 15,2% (10/66), менингит 7,6% (5/66), артрит 1,5% (1) и перитонит 1,5% (1) [18].

В Португалии было получено 1524 изолята из носоглотки здоровых детей, средний возраст которых составил 3 года. Общая частота носительства *H. influenzae* составила 84,1% (1282). Генотипирование методом ПЦР показало, что большинство носителей (96,7%) были колонизированы нетипируемыми серотипами *H. influenzae* (NTHi) (1240/1282). Среди инкапсулированных штаммов выявлены серотипы f (23/1282; 1,8%), e (14/1282; 1,1%), a (4/1282; 0,3%) и b (1/1282; 0,1%).

Тест на продукцию  $\beta$ -лактамазы оценивали у 1282 изолятов *H. influenzae*. Результаты показали, что 7,5% из них были продуцентами  $\beta$ -лактамаз (96/1282). Это значение было выше среди инкапсулированных штаммов (11,9%; 5/42; три изолята серотипа e и два изолята серотипа f), чем среди нетипируемых (7,3%; 91/1240), хотя эта разница не была достоверно значимой ( $p = 0,27$ ). Доля штаммов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы, значительно уменьшилась в 2019 г. (9,3% в 2015 г., 9,5% в 2016 г., 8,5% в 2018 г. и 4,0% в 2019 г.;  $p = 0,001$ ). Чувствительность к противомикробным препаратам была определена для 133 образцов: всех, продуцирующих  $\beta$ -лактамазу ( $n = 96$ ), и инкапсулированных ( $n = 42$ ). Все штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазу, были устойчивы к ампициллину и имели МПК  $\geq 4$  мг/л. Один продуцент  $\beta$ -лактамаз также был устойчив к амоксициллин-клавулановой кислоте (МПК = 4 мг/мл). Следует отметить, что один нетипируемый образец был фенотипически устойчив к ципрофлоксацину (МИК = 0,12 мг/л). Три нетипируемых штамма были с мно-

жественной лекарственной устойчивостью (т. е. они были устойчивы к трем или более классам противомикробных препаратов). Все штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазу, были чувствительны к цефотаксиму, меропенему и рифампицину и нечувствительны к цефуроксиму (90,6% показали промежуточную устойчивость) ( $0,25 \leq \text{МИК} < 2$  мг/л) и 9,4% были устойчивы (МИК  $\geq 2$  мг/л). Кроме того, более трети (34,4%) штаммов были устойчивы к триметоприму-сульфаметоксазолу (МИК  $\geq 2$  мг/л). Среди инкапсулированных штаммов пять были устойчивы к ампициллину (МПК = 8 мг/л), они были описаны как продуценты бета-лактамаз. Все инкапсулированные штаммы были чувствительны к амоксициллин-клавулановой кислоте, цефотаксиму, ципрофлоксацину, хлорамфениколу, меропенему, тетрациклину и рифампицину, а также имели среднюю резистентность к цефуроксиму [19].

В Японии ситуация отличается. Как показало исследование Nachisu et al., 2022, которое провели в период с 2014 по 2018 г., в Японии нетипируемые серотипы *H. influenzae* встречаются значительно чаще, чем в других странах. В исследовании было проанализировано 200 изолятов. Результаты показали, что нетипируемых *H. influenzae* было 190 (95%) штаммов, типа f — 4 (2%) штаммов, тип e — 4 (2%) штаммов, тип b — 2 (1%) штаммов. Доля нетипируемых серотипов *H. influenzae* в Японии 95% в то время, как в большинстве стран этот показатель колеблется в районе 75—85%. 71 изолят (35,5%) оказался резистентен к ампициллину, 19 изолятов (9,5%) показали резистентность к меропенему, 2 изолята (1%) оказались устойчивы к цефотаксиму. Среди 200 изолятов полирезистентных бактерий не оказалось. Также среди 200 проб не оказалось штаммов, показавших резистентность к цефтриаксону. В ходе исследования было замечено увеличение доли пожилых пациентов, по сравнению с более ранними исследованиями, и увеличение смертности с 21,2% до 26,1% у пациентов старше 65 лет [20].

Таким образом, видно, что нетипируемые штаммы *H. influenzae* занимают лидирующую позицию по случаям во всех странах. Капсульные формы *H. influenzae* имеют разное распределение, несмотря на то, что во всех представленных странах вакцинация была введена примерно в одно время. Наблюдаются различия в преобладания тех или иных серотипов *H. influenzae* по странам и территориям. Штаммы *H. influenzae* типа b имеют доминирующее положение среди штаммов капсульных серотипов в Аргентине, второе место в Ирландии и Норвегии, а также Канаде. На территории Северной Америки преобладающим серотипом является Hia [21, 22]. Серотип Hif оказался самым распространенным, занимая лидирующую позицию среди штаммов капсульных форм в Ирландии, Норвегии, Португалии и Японии. Можно сделать вывод, что большое значение имеет средний уровень жизни, ох-

ват вакцинации и особенности системы здравоохранения в конкретной стране. В то же время количество случаев в год не уменьшается со временем. Это подчеркивает необходимость разработки стратегий для оптимизации охвата вакцинацией [14–20].

Вопросы резистентности при лечении инфекционных заболеваний остаются актуальными и значимыми. Несмотря на то, что гемофильная инфекция является вакциноуправляемой, можно наблюдать продолжающееся распространение инфекции в мире [23]. Ряд авторов в своих исследованиях делают заключение о резистентности гемофильной палочки к противомикробным препаратам вплоть до множественной антибиотикорезистентности [14, 15, 19, 20]. Современная ситуация показывает, что незащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения и сульфаниламиды являются ведущими классами антибактериальных препаратов, к которым выработалась резистентность возбудителя [24]. Цефалоспорины третьего поколения, а также фторхинолоны могут быть предпочтительным вариантом лечения инфекций, вызванных устойчивыми к ампициллину *H. influenzae* [25, 26].

Масштабное исследование провели Mingming Zhou, Pan Fu, в котором изучению подверглись 13 810 образцов, 63,32% штаммов *H. influenzae* в результате продуцировали β-лактамазу. 8,22% изолятов были β-лактамазотрицательными и устойчивыми к ампициллину. Устойчивость к сульфаметоксазолу-триметоприму составила 70,98%, далее следовала невосприимчивость к ампициллину (69,37%), цефуроксиму (51,35%), ампициллин-сульбактаму (38,82%), азитромицину (38,21%), амоксициллин-клавуланату (35,28%). Более 90% изолятов *H. influenzae* были чувствительны к цефтриаксону, цефотаксиму, меропенему, левофлоксацину и хлорамфениколу [27].

В Польше из 1481 изолята, собранного в период с 2005 по 2019 г., 12,6%, 0,2%, 17,1% и 0,2% были устойчивы к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму и цефтриаксону соответственно. Среди них 74,4% (1102/1481) изолятов относились к категории BLNAS (β-лактамазо-отрицательные, ампициллин-чувствительные), 13,0% (192/1481) — к BLNAS с модифицированным PBP3 (мутации в гене *ftsI*), 2,6% (39/1481) как BLPAR (β-лактамазо-отрицательные, ампициллин-резистентные), а 0,2% имели модификации PBP3, типичные для high-BLNAR. Продукция β-лактамазы была у 9,7% изолятов (8,6% BLPAR-β-лактамаз-позитивных, ампициллин-резистентных и 1,1% BLPACR-β-лактамазо-положительные, резистентные к амоксициллин-клавуланату). Три изолята с типичными модификациями PBP3 для high-BLNAR оказались резистентны к цефтриаксону (МИК > 0,125 мг/л). Устойчивость к ципрофлоксацину, хлорамфениколу, тетрациклину и триметоприм-сульфаметоксазол наблюдали у 0,1%, 0,5%, 1,6% и 24,7% изолятов соот-

ветственно. Это первое сообщение о польских штаммах *H. influenzae*, устойчивых к цефалоспорином третьего поколения [28].

Разнообразие клинических форм по-прежнему актуально для гемофильной инфекции. Бактериемия, менингит и пневмония возглавляют список инвазивных инфекций, вызванных типизируемыми и нетипизируемыми штаммами. Менее частыми, но не менее тяжелыми формами являются артрит и целлюлит. Достаточно редкими и опасными проявлениями гемофильной инфекции выступают пери- и эндокардиты. Среди неинвазивных форм преобладают отиты и синуситы [29, 30, 31].

Стоит внимания представленный Kwok et al., 2022, случай эндокардита у 69-летнего мужчины, поступившего с лихорадкой и ознобом через неделю после выписки из больницы, где он предварительно получал лечение от бактериемии, вызванной гемофильной палочкой. Был завершен двухнедельный курс цефуроксима. После поступления пациент был направлен в отделение неотложной помощи с «ноющей», иррадиирующей болью в груди. При осмотре: температура тела 38,3°C, частота сердечных сокращений 127 ударов в минуту, артериальное давление 67/39 мм рт.ст., насыщение кислородом 96%. Физикальное обследование при поступлении выявило систолический шум изгнания 3 степени, который лучше всего слышен у правого верхнего края грудины без иррадиации в сонные артерии. Во время предыдущей госпитализации мужчине провели трансторакальную эхокардиограмму (ТТЭ), для определения фракции выброса (ФВ). ТТЭ показала ФВ 55%, легкий аортальный стеноз и умеренную аортальную недостаточность, которые не были дополнительно исследованы, несмотря на положительный посев крови на *H. influenzae*. Во время текущей госпитализации анализ крови на стерильность вновь оказался положительным в отношении бета-лактамазо-негативного штамма *H. influenzae* серотипа f. Проведена чрезпищеводная эхокардиограмма, которая выявила тяжелую аортальную недостаточность и эндокардит с клапанной деструкцией [32].

Случай, представленный Россиной А.Л. и соавторами, является демонстрацией фульминантного течения гемофильной инфекции у ребенка 4 месяцев 18 дней с иммунодефицитом. В первые сутки отмечался подъем температуры до 38,8°C и 3-х-кратная рвота, беспокойство во время сна. На вторые сутки, на фоне нормальной температуры тела отмечались бледность кожи, стонущее дыхание, вялость и периоральный цианоз. Ребенка экстренно госпитализировали в отделение ОРИТ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. При первичном осмотре состояние крайне тяжелое за счет синдрома системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома и инфекционного токсикоза. Так же у ребенка было угнетенное сознание, гипотермия и расстройство мик-

роциркуляции. Обращали на себя внимания данные лабораторных исследований: лейкоциты — 1,4 тыс./мкл, нейтрофилы п/я — 0%, с/я — 18%, тромбоциты 63 тыс./мкл, гемоглобин 95 г/л, СРБ — 193 мг/л, прокальцитонин более 200 нг/мл. Учитывая данные клинической картины и данных лабораторных исследований, поставлен диагноз: сепсис, септический шок. Сделана люмбальная пункция, методом латекс-теста обнаружили антиген гемофильной палочки. Незамедлительно начата инфузионная терапия, кардиотоническая поддержка, искусственная вентиляция легких и антибактериальная терапия цефтриаксоном в комбинации с меропенемом в «менингеальных» дозах. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало увеличение размеров надпочечников с увеличением экзогенности и отсутствием дифференцировки, увеличение почек со снижением дифференцировки паренхимы, диффузные изменения паренхимы селезенки и печени. Нейросонография показала наличие венрикулита. Методом ПЦР обнаружена ДНК *H. influenzae* в ликворе и крови, также получен рост *H. influenzae* на питательной среде с чувствительностью к цефтриаксону и меропенему. Несмотря на своевременную и проводимую в полном объеме терапию, состояние ребенка ухудшалось за счет гемодинамических нарушений, что привело к летальному исходу на 2 сутки [33].

Не менее интересный случай инсульта на фоне инвазивной формы гемофильной инфекции был представлен Вильниц А.А. с соавторами. Ребенок 2 лет поступил в клинику с жалобами на лихорадку до 39,1°C, выраженную сонливость. Родители связывали состояние с предшествующей вакцинацией, в течении двух дней ребенок был активен, появились слизисто-серозные выделения из носа и единичные подъемы температуры до 38,8°C. В качестве лечения ребенок получал нурофен. На 3 день отмечался подъем температуры до 39,1°C, сонливость, трижды рвота, однократно жидкий стул. Ребенка госпитализировали в ДНКЦИБ, в отделение ОРИТ. На момент осмотра уровень сознания — сопор, менингеальные симптомы резко положительные, отмечался приступ клонических судорог продолжительностью 5 минут. Данные лабораторных исследований: лейкопения с выраженным нейтрофильным сдвигом в лейкоцитарной формуле, тромбоцитопения, повышенный уровень СРБ и прокальцитонина. Поставлен диагноз: бактериальная инфекция, бактериальный менингит. В образцах крови, а затем и в спинномозговой жидкости обнаружена ДНК *Hib*. Назначена антибактериальная терапия — цефтриаксон (лендацин) в дозе 100 мг/кг/сут. При проведении КТ головного мозга определялась гиподенсная зона, треугольной формы, с неровными, достаточно четкими контурами, размерами до 24 x 29 x 20 мм, наличие жидкостного содержимого в зоне сканирования основных (тотально), обеих верхнечелюстных пазух (субтотально) носа и клетках решетчатого лабиринта. Данные нейровизуализации показали наличие ишемических изменений в правой лобной доле, зонах кровоснабжения ветвями передне- и отчасти среднечелюстных артерий. Поставлен диагноз: острый инсульт вследствие артериопатии мелких сосудов мозга. На фоне проведения антибактериальной терапии удалось добиться санации ЦСЖ [34].

Севик et al., 2019, в своей работе обращают внимание на потенциальную связь между инвазивной инфекцией, вызванной нетипируемым штаммом *H. influenzae* (NTHi), и невынашиванием беременности на ранних сроках. Результаты показали, что гемофильная инфекция являлась причиной ранней потери плода (сроком гестации до 24 недель) в 20% случаев (у 3 из 15 пациентов). Основными симптомами были тяжелые, схваткообразные боли в животе, вагинальные кровотечения, лихорадка и преждевременный разрыв плодных оболочек, у двух из трех пациенток были признаки сепсиса. Уточнение диагноза проводилось путем взятия образца из плаценты либо из крови или культуры тканей плода. Все 3 случая были вызваны нетипируемыми серотипами *H. influenzae*. Все 3 штамма показали устойчивость к пеницилину и чувствительны к ампициллину [35].

Создание вакцины от гемофильной инфекции типа b было значимым событием в мире, благодаря которому разительно снизилось количество летальных случаев инвазивной инфекции среди детей в возрасте до 5 лет, а также пожилых пациентов [36]. Стоит отметить, что ведутся работы по созданию вакцины и от штаммов нетипируемых серотипов, в особенности для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связаны с изменениями микробиома мокроты, в том числе с увеличением числа патогенных бактерий. Вакцинация против наиболее частых бактерий, выявляемых при ХОБЛ, может снизить частоту обострений. Авторы оценили эффективность, безопасность и иммуногенность вакцины-кандидата, содержащей поверхностные белки нетипируемого штамма *H. influenzae* (NTHi) и *Moraxella catarrhalis* (Mcat), у пациентов с ХОБЛ [37].

В многоцентровое, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое, подтверждающее концепцию исследование фазы 2b были включены пациенты со стабильной ХОБЛ возрастом 40—80 лет. Вакцина NTHi-Mcat, введенная пациентам с ХОБЛ, не показала эффективности в снижении годовой частоты умеренных или тяжелых обострений. Никаких проблем с безопасностью при этом выявлено не было [38].

Мультилокусное секвенирование является наиболее распространенным методом генетического типирования для выделения различных штаммов и различий внутри штаммов одного серотипа [39]. Уже давно

существует ресурс «<https://pubmlst.org>», на котором размещается информация о серотипах различных возбудителей, которые были подвергнуты мультилокусному секвенированию. Обширная база данных позволяет изучать вектор развития тех или иных организмов, выработку новых защитных механизмов, появление новых штаммов, появление новых факторов вирулентности [40]. Pereira R.F. et. al., 2022, в своей работе проанализировали 13 серотипов *H. influenzae*, выделенных от пациентов Клинической больницы государственного университета Кампинаса, и сравнили их с изолятами, выделенными у больных из той же больницы ранее — в 1998 г. Анализ показал появление нескольких новых генов вирулентности у *H. influenzae* относительно более старых исследованных культур [41].

### Заключение

В эпоху массовой иммунизации против *H. influenzae* типа b инвазивные формы инфекции ассоциированы, в основном, со штаммами нетипируемых серотипов (NTHi). *H. influenzae* серотипа f стали наиболее распространенными среди капсулирован-

ных штаммов, за ними по частоте следуют штаммы серотипа a.

Наблюдается тенденция к росту резистентности *H. influenzae* к незащищенным аминопеницилинам и цефалоспорином II поколения за счет продукции β-лактамаз, а также сульфониламидам. Устойчивость к другим классам, а также множественная устойчивость, имеют место быть, однако пока статистически не значимы.

Необходим непрерывный эпиднадзор за инвазивной гемофильной инфекцией, вызванной нетипируемыми и невакцинными серотипами, а также контроль роста устойчивости *H. influenzae* к бета-лактамам и другим классам антибиотиков, актуальны разработки агитационных стратегий для увеличения охвата населения вакцинацией, особенно среди сомневающихся людей и антиваксеров.

Статистических данных о доминирующих серотипах гемофильной инфекции после начала массовой иммунизации *H. influenzae* типа b в Российской Федерации недостаточно, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в области эпидемиологии *H. influenzae* и вопросах антибиотикорезистентности.

### Список литературы:

1. LaCross N.C., Marrs C.F. and Gilsdorf J.R. Population structure in nontypeable haemophilus influenzae. *Infection, Genetics and Evolution*. 2013; 14: 125–136. doi:10.1016/j.meegid.2012.11.023
2. Гайворонская А.Г. Гемофильная инфекция у детей. Педиатрическая фармакология. 2007; 4(6):22–27.
3. Tsang R.S.W., Ulanova M. The changing epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine*. 2017; 35(33):4270–4275. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.001
4. Зенкова Т.В., Копытова О.А., Ткачук С.П., Бельтикова А.А., & Кожевникова Л.А. Особенности клинического течения менингитов у детей в возрасте от 0 до 3 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(4), 211–211.
5. World Health Organization. Meningitis 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
6. Королёва М.А., Грицай М.И., Королева И.С., Акимкин В.Г., Мельникова А.А. Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: Эпидемиология и вакцинопрофилактика. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022; 30(12):73–80. doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-73-80
7. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of haemophilus and aggregatibacter species with host specificity for humans. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014. 27(2):214–240. doi:10.1128/cmr.00103-13
8. Ситкина Е.Л., Антонова Т.В., Иванова Р.А., Лиюзов Д.А. Клинико-лабораторная характеристика гемофильной инфекции типа b с поражением центральной нервной системы у детей младшего возраста. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2022; 29(3):118–124. DOI:10.24884/1607-4181-2022-29-3-118-124
9. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(3):241–245. doi:10.15690/vsp.v16i3.1735
10. Салимова Е.Л., Конон А.Д., Трухин В.П., Красильников И.В. Мировые тенденции в изоляции, идентификации и характеристике Haemophilus

### References:

1. LaCross N.C., Marrs C.F. and Gilsdorf J.R. Population structure in nontypeable haemophilus influenzae. *Infection, Genetics and Evolution*. 2013; 14: 125–136. doi:10.1016/j.meegid.2012.11.023
2. Gayvoronskaya A.G. Hemophilic infection among children. *Pediatric Pharmacology*. 2007; 4(6):22–27. (In Russ.)
3. Tsang R.S.W., Ulanova M. The changing epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine*. 2017; 35(33): 4270–4275. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.001
4. Zenkova T.V., Kopytova O.A., Tkachuk S.P., Beltikova A.A., Kozhevnikova L.A. Features of the clinical course of meningitis in children aged 0 to 3 years. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(4):2011–211. (In Russ.)
5. World Health Organization. Meningitis 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
6. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Koroleva I.S., Akimkin V.G., Melnikova A.A. Purulent bacterial meningitis in the Russian Federation: Epidemiology and Immunization. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022; 30(12):73–80. (In Russ.) doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-73-80
7. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of haemophilus and aggregatibacter species with host specificity for humans. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014. 27(2):214–240. doi:10.1128/cmr.00103-13
8. Sitkina E.L., Antonova T.V., Ivanova R.A., Lioznov D.A. Clinical and laboratory characteristics of Haemophilus influenzae type b Infection with central nervous system Involvement in young children. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022; 29(3):118–124. (In Russ.). DOI:10.24884/1607-4181-2022-29-3-118-124
9. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Haemophilus Influenzae Infection in Children During Sporadic Morbidity: Clinical Cases With Different (Favorable or Fatal) Outcomes. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2017; 16(3):241–245. (In Russ.). doi:10.15690/vsp.v16i3.1735
10. Salimova E.L., Konon A.D., Truhin V.P., Krasilnikov I.V. World trends in isolation, identification and characteristics of haemophilus influenzae

- influenzae тип b—возбудителя гемофильной инфекции. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2019; 1:87–95.
11. Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И., Ковтун В.П., Волков В.А., Мовсесянц А.А. Гемофильная инфекция типа b. заболеваемость и вакцинопрофилактика. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17(2):78–86.
  12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Горелов А.В., Лобзин Ю.В., Ковтун О.П., Козлов Р.С., [и др.] Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b: Клинические рекомендации. Педиатр. 2020; 1:15–21.
  13. Meyler K., Meehan M., Bennett D., Mulhall R., Harrison O., Gavin P., Drew R.J., Cunney R. Spontaneous capsule loss in Haemophilus influenzae serotype b associated with Hib conjugate vaccine failure and invasive disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 25(3):390–391.
  14. McElligott M., Meyler K., Bennett D., Mulhall R., Drew R. J., Cunney R. Epidemiology of Haemophilus influenzae in the Republic of Ireland, 2010–2018. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2020; 39(12):2335–2344. doi.org/10.1007/s10096-020-03971-z
  15. Tønnessen R., García I., Debech N., Lindstrøm J.C., Wester A.L., Skaare D. Molecular epidemiology and antibiotic resistance profiles of invasive haemophilus influenzae from Norway 2017–2021. *Frontiers in Microbiology.* 2022; 13. doi.org/10.3389/fmicb.2022.973257
  16. McNeil J.C., Sommer L.M., Dunn J.J., Hulten K.G., Kaplan S.L., Vallejo J.G. Molecular epidemiology of contemporary invasive haemophilus influenzae isolates in Texas children. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021; 40(9):852–855. doi.org/10.1097/inf.00000000000003188
  17. Zulz T., Huang G., Rudolph K., DeByle C., Tsang R., Desai S., Massey S., Bruce M.G. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae serotype a disease in the North American arctic, 2006–2017. *International Journal of Circumpolar Health.* 2022; 81(1). doi.org/10.1080/22423982.2022.2150382
  18. Efron A., Nápoli D., Neyro S., Juárez M. del Moscoloni M., Eluchans N.S., Regueira M., Lavayén S., Faccone D., Santos M. Laboratory surveillance of invasive haemophilus influenzae disease in Argentina, 2011–2019. *Revista Argentina de Microbiología.* 2023; 55(2):133–142. doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.002
  19. Bajanca-Lavado M.P., Cavaco L., Fernandes M., Touret T., Candeias C., Simões A.S., Sá-Leão R. Haemophilus influenzae carriage among healthy children in Portugal, 2015–2019. *Microorganisms.* 2022; 10(10):1964. doi.org/10.3390/microorganisms10101964
  20. Hachisu Y., Tamura K., Murakami K., Fujita J., Watanabe H., Tanabe Y., Kuronuma K., Kubota T., Oshima K., Maruyama T., Kasahara K., Nishi J., Abe S., Nakamura M., Kubota M., Hirai S., Ishioka T., Ikenoue C., Fukusumi M., Kanatani J. Invasive haemophilus influenzae disease among adults in Japan during 2014–2018. *Infection.* 2022; 51(2):355–364. doi.org/10.1007/s15010-022-01885-w
  21. Van Eldere J., Slack M.P., Ladhani S., Cripps A.W. Non-typeable Haemophilus influenzae, an under-recognised pathogen. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014; 14(12):1281–1292. doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70734-0
  22. Adam H.J., Richardson S.E., Jamieson F.B., Rawte P., Low D.E., Fisman D.N. Changing epidemiology of invasive haemophilus influenzae in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib Vaccination. *Vaccine.* 2010; 28(24):4073–4078. doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.075
  23. Park J.J., Narayanan S., Tiefenbach J., Lukšić I., Ale B.M., Adeloje D., Rudan I. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by haemophilus influenzae type B: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health.* 2022; 12. doi.org/10.7189/jogh.12.04014
  24. Dabernat H., Delmas C., Seguy M., Pelissier R., Faucon G., Bennamani S., Pasquier C. Diversity of  $\beta$ -lactam resistance-conferring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 of haemophilus influenzae. *Antimicrobial*
  - type b-the agent of haemophilic infection. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2019; 1:87–95. (In Russ.)
  11. Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I., Kovtun V.P., Volkov V.A., Movsesyants A.A. Haemophilus influenzae type b. Incidence rate and preventive vaccination. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2017; 17(2):78–86. (In Russ.)
  12. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I., Gorelov A.V., Lobzin Yu.V., Kovtun O.P., Kozlov R.S., [etc.] Vaccine prevention Haemophilus influenzae type b: Clinical guidelines. *Pediatr.* 2020; 1:15–21. (In Russ.)
  13. Meyler K., Meehan M., Bennett D., Mulhall R., Harrison O., Gavin P., Drew R.J., Cunney R. Spontaneous capsule loss in Haemophilus influenzae serotype b associated with Hib conjugate vaccine failure and invasive disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 25(3):390–391.
  14. McElligott M., Meyler K., Bennett D., Mulhall R., Drew R. J., Cunney R. Epidemiology of Haemophilus influenzae in the Republic of Ireland, 2010–2018. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2020; 39(12):2335–2344. doi.org/10.1007/s10096-020-03971-z
  15. Tønnessen R., García I., Debech N., Lindstrøm J.C., Wester A.L., Skaare D. Molecular epidemiology and antibiotic resistance profiles of invasive haemophilus influenzae from Norway 2017–2021. *Frontiers in Microbiology.* 2022; 13. doi.org/10.3389/fmicb.2022.973257
  16. McNeil J.C., Sommer L.M., Dunn J.J., Hulten K.G., Kaplan S.L., Vallejo J.G. Molecular epidemiology of contemporary invasive haemophilus influenzae isolates in Texas children. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021; 40(9):852–855. doi.org/10.1097/inf.00000000000003188
  17. Zulz T., Huang G., Rudolph K., DeByle C., Tsang R., Desai S., Massey S., Bruce M.G. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae serotype a disease in the North American arctic, 2006–2017. *International Journal of Circumpolar Health.* 2022; 81(1). doi.org/10.1080/22423982.2022.2150382
  18. Efron A., Nápoli D., Neyro S., Juárez M. del Moscoloni M., Eluchans N.S., Regueira M., Lavayén S., Faccone D., Santos M. Laboratory surveillance of invasive haemophilus influenzae disease in Argentina, 2011–2019. *Revista Argentina de Microbiología.* 2023; 55(2):133–142. doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.002
  19. Bajanca-Lavado M.P., Cavaco L., Fernandes M., Touret T., Candeias C., Simões A.S., Sá-Leão R. Haemophilus influenzae carriage among healthy children in Portugal, 2015–2019. *Microorganisms.* 2022; 10(10):1964. doi.org/10.3390/microorganisms10101964
  20. Hachisu Y., Tamura K., Murakami K., Fujita J., Watanabe H., Tanabe Y., Kuronuma K., Kubota T., Oshima K., Maruyama T., Kasahara K., Nishi J., Abe S., Nakamura M., Kubota M., Hirai S., Ishioka T., Ikenoue C., Fukusumi M., Kanatani J. Invasive haemophilus influenzae disease among adults in Japan during 2014–2018. *Infection.* 2022; 51(2):355–364. doi.org/10.1007/s15010-022-01885-w
  21. Van Eldere J., Slack M.P., Ladhani S., Cripps A.W. Non-typeable Haemophilus influenzae, an under-recognised pathogen. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014; 14(12):1281–1292. doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70734-0
  22. Adam H.J., Richardson S.E., Jamieson F.B., Rawte P., Low D.E., Fisman D.N. Changing epidemiology of invasive haemophilus influenzae in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib Vaccination. *Vaccine.* 2010; 28(24):4073–4078. doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.075
  23. Park J.J., Narayanan S., Tiefenbach J., Lukšić I., Ale B.M., Adeloje D., Rudan I. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by haemophilus influenzae type B: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health.* 2022; 12. doi.org/10.7189/jogh.12.04014
  24. Dabernat H., Delmas C., Seguy M., Pelissier R., Faucon G., Bennamani S., Pasquier C. Diversity of  $\beta$ -lactam resistance-conferring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 of haemophilus influenzae. *Antimicrobial*

- Agents and Chemotherapy*. 2002; 46(7):2208–2218. doi.org/10.1128/aac.46.7.2208-2218.2002
25. Puig C., Tirado-Vélez J.M., Calatayud L., Tubau F., Garmendia J., Ardanuy C., Martí S., de la Campa A.G., Liñares J. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable haemophilus influenzae clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59(1):461–466. doi.org/10.1128/aac.04005-14
  26. Hirakata Y., Ohmori K., Mikuriya M., Saika T., Matsuzaki K., Hasegawa M., Hatta M., Yamamoto N., Kunishima H., Yano H., Kitagawa M., Arai K., Kawakami K., Kobayashi I., Jones R.N., Kohno S., Yamaguchi K., Kaku M. Antimicrobial activities of Piperacillin-tazobactam against haemophilus influenzae isolates, including  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant and  $\beta$ -lactamase-positive amoxicillin-clavulanate-resistant isolates, and mutations in their quinolone resistance-determining regions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53(10):4225–4230. doi.org/10.1128/aac.00192-09
  27. Zhou M., Fu P., Fang C., Shang S., Hua C., Jing C., Xu H., Chen Y., Deng J., Zhang H., Zhang T., Wang S., Lin A., Huang W., Cao Q., Wang C., Yu H., Cao S., Deng H., Hao J. Antimicrobial resistance of haemophilus influenzae isolates from pediatric hospitals in Mainland China: Report from the ISPED program, 2017–2019. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2021; 39(4):434–438. doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.09.001
  28. Kiedrowska M., Forys W.J., Gołębiewska A., Waśko I., Ronkiewicz P., Kuch A., Wróbel-Pawelczyk I., Wroczyński M., Hryniewicz W., Skoczyńska A. Antimicrobial resistance among haemophilus influenzae isolates responsible for lower respiratory tract infections in Poland, 2005–2019. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2022; 41(6):961–969. doi.org/10.1007/s10096-022-04457-w
  29. Whittaker R., Economopoulou A., Dias J.G., Bancroft E., Ramliden M., Celentano L.P. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease, Europe, 2007–2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23(3):396–404. doi.org/10.3201/eid2303.161552
  30. Hu Y.-L., Lee P.-I., Hsueh P.-R., Lu C.-Y., Chang L.-Y., Huang L.-M., Chang T.-H., Chen J.-M. Predominant role of haemophilus influenzae in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. *Scientific Reports*. 2021; 11(1). doi.org/10.1038/s41598-020-79680-6
  31. Butler D.F., Myers A.L. Changing epidemiology of haemophilus influenzae in children. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2018; 32(1):119–128. doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.005
  32. Kwok M., Sheikh W., Lima F.V., Russell R. A rare case of haemophilus influenzae serotype f endocarditis complicated by concurrent cardiogenic and septic shock: A case of challenging management. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022; 9(11):384. doi.org/10.3390/jcdd9110384
  33. Россина А.Л., С.Б. Чуелов, А.А. Корсунский, О.А. Кашченко, М.В. Попова, О.Ю. Брунова, Т.С. Трифонова, Е.С. Тарасова, М.К. Астамиров, С.А. Башарин, А.В. Ступина, И.В. Гируцкая, О.В. Шамшева. Сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*. Детские инфекции. 2018; 17(2):58–65. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-58-65
  34. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Вожик А.А., Кузьмин О.В., Иоффе М.Я., Конев А.И., Марченко Н.В., Каленчук А.А. Церебральный инсульт у ребенка с инвазивной формой гемофильной инфекции. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2019; 98(1):254–258.
  35. Cevik M., Moncayo-Nieto O.L., Evans M.J. Non-typeable Haemophilus influenzae-associated early pregnancy loss: An emerging neonatal and maternal pathogen. *Infection*. 2019; 48(2):285–288. doi:10.1007/s15010-019-01359-6
  36. Xiao J., Su L., Huang S., Liu L., Ali K., Chen Z. Epidemic trends and biofilm formation mechanisms of haemophilus influenzae: Insights into clinical implications and prevention strategies. *Infection and Drug Resistance*. 2023; 16:5359–5373. doi.org/10.2147/idr.s424468
  37. Wilkinson T.M.A., Schembri S., Brightling C., Bakerly N.D., Lewis K., MacNee W., Rombo L., Hedner J., Allen M., Walker P.P., De Ryck I., Tasciotti A., Casula D., Moris P., Testa M., Arora A.K. Non-typeable Haemophilus influenzae *Agents and Chemotherapy*. 2002; 46(7):2208–2218. doi.org/10.1128/aac.46.7.2208-2218.2002
  25. Puig C., Tirado-Vélez J.M., Calatayud L., Tubau F., Garmendia J., Ardanuy C., Martí S., de la Campa A.G., Liñares J. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable haemophilus influenzae clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59(1):461–466. doi.org/10.1128/aac.04005-14
  26. Hirakata Y., Ohmori K., Mikuriya M., Saika T., Matsuzaki K., Hasegawa M., Hatta M., Yamamoto N., Kunishima H., Yano H., Kitagawa M., Arai K., Kawakami K., Kobayashi I., Jones R.N., Kohno S., Yamaguchi K., Kaku M. Antimicrobial activities of Piperacillin-tazobactam against haemophilus influenzae isolates, including  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant and  $\beta$ -lactamase-positive amoxicillin-clavulanate-resistant isolates, and mutations in their quinolone resistance-determining regions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53(10):4225–4230. doi.org/10.1128/aac.00192-09
  27. Zhou M., Fu P., Fang C., Shang S., Hua C., Jing C., Xu H., Chen Y., Deng J., Zhang H., Zhang T., Wang S., Lin A., Huang W., Cao Q., Wang C., Yu H., Cao S., Deng H., Hao J. Antimicrobial resistance of haemophilus influenzae isolates from pediatric hospitals in Mainland China: Report from the ISPED program, 2017–2019. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2021; 39(4):434–438. doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.09.001
  28. Kiedrowska M., Forys W.J., Gołębiewska A., Waśko I., Ronkiewicz P., Kuch A., Wróbel-Pawelczyk I., Wroczyński M., Hryniewicz W., Skoczyńska A. Antimicrobial resistance among haemophilus influenzae isolates responsible for lower respiratory tract infections in Poland, 2005–2019. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2022; 41(6):961–969. doi.org/10.1007/s10096-022-04457-w
  29. Whittaker R., Economopoulou A., Dias J.G., Bancroft E., Ramliden M., Celentano L.P. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease, Europe, 2007–2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23(3):396–404. doi.org/10.3201/eid2303.161552
  30. Hu Y.-L., Lee P.-I., Hsueh P.-R., Lu C.-Y., Chang L.-Y., Huang L.-M., Chang T.-H., Chen J.-M. Predominant role of haemophilus influenzae in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. *Scientific Reports*. 2021; 11(1). doi.org/10.1038/s41598-020-79680-6
  31. Butler D.F., Myers A.L. Changing epidemiology of haemophilus influenzae in children. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2018; 32(1):119–128. doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.005
  32. Kwok M., Sheikh W., Lima F.V., Russell R. A rare case of haemophilus influenzae serotype f endocarditis complicated by concurrent cardiogenic and septic shock: A case of challenging management. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022; 9(11):384. doi.org/10.3390/jcdd9110384
  33. Rossina A.L., Chuelov S.B., Korsunskiy A.A., Kaschenko O.A., Popova M.V., Brunova O.Y., Trifonova T.S., Tarasova E.S., Astamirov M.K., Basharin S.A., Stupina A.V., Girutskaya I.V., Shamsheva O.V. Sepsis caused by haemophilus influenzae. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2018; 17(2):58–65. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-58-65
  34. Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Vozhik A.A., Kuzmin O.V., Ioffe M.Ya., Konev A.I., Marchenko N.V., Kalenchuk A.A. Cerebral stroke in a child with an invasive form of hemophilic infection. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98(1): 254–258. (In Russ.)
  35. Cevik M., Moncayo-Nieto O.L., Evans M.J. Non-typeable Haemophilus influenzae-associated early pregnancy loss: An emerging neonatal and maternal pathogen. *Infection*. 2019; 48(2):285–288. doi:10.1007/s15010-019-01359-6
  36. Xiao J., Su L., Huang S., Liu L., Ali K., Chen Z. Epidemic trends and biofilm formation mechanisms of haemophilus influenzae: Insights into clinical implications and prevention strategies. *Infection and Drug Resistance*. 2023; 16:5359–5373. doi.org/10.2147/idr.s424468
  37. Wilkinson T.M.A., Schembri S., Brightling C., Bakerly N.D., Lewis K., MacNee W., Rombo L., Hedner J., Allen M., Walker P.P., De Ryck I., Tasciotti A., Casula D., Moris P., Testa M., Arora A.K. Non-typeable Haemophilus influenzae

- protein vaccine in adults with COPD: A phase 2 clinical trial. *Vaccine*. 2019; 37(41):6102–6111. doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.100
38. Andreas S., Testa M., Boyer L., Brusselle G., Janssens W., Kerwin E., Papi A., Pek B., Puente-Maestu L., Saralaya D., Watz H., Wilkinson T.M., Casula D., Di Maro G., Lattanzi M., Moraschini L., Schoonbroodt S., Tasciotti A., Arora A.K. Non-typeable *Haemophilus influenzae*-*Moraxella catarrhalis* vaccine for the prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A multicentre, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, proof-of-concept, phase 2B trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022; 10(5):435–446. doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00502-6
39. Ferrés I., Iraola G. MLSTar: Automatic multilocus sequence typing of bacterial genomes in R. *PeerJ*. 2018; 6. doi.org/10.7717/peerj.5098
40. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C. Open-access bacterial population genomics: Bigsdb software, the pubmlst.org website and their applications. *Wellcome Open Research*. 2018; 3:124. doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1
41. Pereira R.F., Guarneri J.P., da Silva C.F., Bernardes B.G., Lancellotti M. Whole-genome analysis of *haemophilus influenzae* invasive strains isolated from Campinas State University Hospital an epidemiological approach 2012–2019 and ancestor strains. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022; 26(1):101667. doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101667
- protein vaccine in adults with COPD: A phase 2 clinical trial. *Vaccine*. 2019; 37(41):6102–6111. doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.100
38. Andreas S., Testa M., Boyer L., Brusselle G., Janssens W., Kerwin E., Papi A., Pek B., Puente-Maestu L., Saralaya D., Watz H., Wilkinson T.M., Casula D., Di Maro G., Lattanzi M., Moraschini L., Schoonbroodt S., Tasciotti A., Arora A.K. Non-typeable *Haemophilus influenzae*-*Moraxella catarrhalis* vaccine for the prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A multicentre, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, proof-of-concept, phase 2B trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022; 10(5):435–446. doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00502-6
39. Ferrés I., Iraola G. MLSTar: Automatic multilocus sequence typing of bacterial genomes in R. *PeerJ*. 2018; 6. doi.org/10.7717/peerj.5098
40. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C. Open-access bacterial population genomics: Bigsdb software, the pubmlst.org website and their applications. *Wellcome Open Research*. 2018; 3:124. doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1
41. Pereira R.F., Guarneri J.P., da Silva C.F., Bernardes B.G., Lancellotti M. Whole-genome analysis of *haemophilus influenzae* invasive strains isolated from Campinas State University Hospital an epidemiological approach 2012–2019 and ancestor strains. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022; 26(1):101667. doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101667

Статья поступила 10.09.23

**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 хронической герпесвирусной инфекции на состояние костной системы у детей

ТЕЛЕШ М. А., КРУТИКОВА Н. Ю., СОКОЛОВСКАЯ В. В.

Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ, Смоленск, Россия

Герпесвирусные инфекции на сегодняшний день представляют собой одну из самых актуальных проблем инфектологии, педиатрии и терапии. Особенностью данных заболеваний является возможность прямого и опосредованного воздействия вируса на различные органы и системы: иммунную, нервную, эндокринную, костную, в том числе в детском возрасте. **Целью** работы является обобщение и систематизация имеющихся в литературе данных о влиянии хронической герпесвирусной инфекции на состояние костной системы у детей. **Материалы и методы:** проведен обзор наиболее актуальной отечественной и зарубежной литературы. **Результаты:** хроническая герпесвирусная инфекция может оказывать патологическое воздействие на костную систему человека, повышать риск развития остеопороза. Герпесвирусы принимают участие в патогенезе системных воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Изучение последствий перенесенных герпесвирусных инфекций на состояние костной системы детей является актуальной проблемой и требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, костная система, минеральный обмен, дети

## The impact of chronic herpes virus infection on the bone system in children

Telesh M. A., Krutikova N. Yu., Sokolovskaya V. V.

Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Smolensk

Herpes virus infections currently are urgent problem in infectology, pediatrics and therapy. The feature of these diseases is the possibility of direct and indirect effects of the virus on various organs and systems: immune, nervous, endocrine, bone, in children in particular. **The aim** of the work is to summarize and systematize the available data on the impact of the chronic herpes virus infection on the bone system in children. **Materials and methods:** analysis of relevant Russian and international literature was carried out. **Results:** chronic herpes virus infections have pathological effects on bone system, in particular they can increase the risk of osteoporosis. Herpes viruses are involved in the pathogenesis of systemic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis. Bone complications of herpes virus infections are the relevant issues. More research is needed to understand these complications more deeply.

**Keywords:** herpes virus infection, bone system, mineral metabolism, children

**Для цитирования:** Телеш М.А., Крутикова Н.Ю., Соколовская В.В. Влияние хронической герпесвирусной инфекции на состояние костной системы у детей. Детские инфекции. 2023; 22(4):58-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-58-62

**For citation:** Telesh M.A., Krutikova N.Yu., Sokolovskaya V.V. The impact of chronic herpes virus infection on the bone system in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(4):58-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-58-62

### Информация об авторах:

Телеш Михаил Александрович (Telesh M.), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей СГМУ Минздрава РФ; mr.telesh@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2996-8974>

Крутикова Надежда Юрьевна (Krutikova N., MD), д.м.н., заведующая кафедрой поликлинической педиатрии СГМУ Минздрава РФ; [krutnad@mail.ru](mailto:krutnad@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0900-078X>

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

Герпесвирусная инфекция является одной из самых распространенных инфекционных заболеваний во всем мире, поражает людей от периода новорожденности до глубокой старости. На данный момент выделяют 8 патогенных для человека герпесвирусов, каждый из которых отличается своеобразием патогенеза и клинических проявлений заболеваний, ими вызываемыми.

Вирусы герпеса человека (ВГЧ) 1 и 2 ассоциированы с поражениями кожи, слизистых, нервной и половой систем. По данным всемирной организации здравоохранения, в настоящее время ВГЧ-1 инфицировано более 3,5 миллиардов человек, что составляет около половины населения земного шара. Здесь стоит отметить, что в РФ учет инфекции, вызываемой ВПГ 1-2, не ведется, исключая лишь генитальный герпес (форма №9 «Сведения о заболеваниях и чесотке»). Официально регистрируется только ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз и ЦМВ-инфекция (форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»).

ВГЧ-3 также широко распространен в популяции. Данный тип вируса вызывает при первичном инфицировании ветряную оспу, а при реактивации способен привести к развитию опоясывающего лишая. Распростра-

ненность ВГЧ-3 (*Virus Varicella Zoster*) также находится на высоком уровне и составляет по разным данным около 3–20 случаев на 1000 человек [1, 2].

Особенностью ВГЧ-4 (вирус Эпштейна-Барр) является его тропность к лимфоидной ткани. Данный возбудитель вызывает инфекционный мононуклеоз, но в ряде случаев может приводить к развитию онкологических заболеваний (лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы, назофарингеальной карциномы).

Цитомегаловирус (ЦМВ), являющийся ВГЧ-5, наиболее опасен для новорожденных, так как способен вызывать врожденную инфекцию с поражением различных органов и систем. Наиболее опасно первичное инфицирование беременных, которое может приводить к развитию манифестной формы тяжелой цитомегаловирусной инфекции у плода. Дети, перенесшие такую инфекцию, имеют повышенный риск развития осложнений: снижения слуха, тяжелой умственной отсталости [3, 5]. Более того, показатель смертности при тяжелой врожденной ЦМВ инфекции находится на высоком уровне и составляет около 30% [4].

Инфицирование ВГЧ-6 клинически проявляется внезапной экзантемой, также может приводить к развитию

фебрильных судорог у детей и проявляться мононуклеозоподобным синдромом. Данный тип вируса способен вызывать поражения нервной системы, такие как энцефалит и менингоэнцефалит. Обсуждается его роль в генезе демиелинизирующих энцефалитов, рассеянного склероза. Первичное инфицирование ВГЧ-6 обычно происходит в течение первых 2-х лет жизни, а при серологическом обследовании детей более старшего возраста иммуноглобулины класса G к ВГЧ-6, наличие которых является маркером перенесенной ранее инфекции, определяются практически в 100% случаев [6, 7].

Количество исследований, посвященных изучению ВГЧ 7 и 8 типов относительно невелико. Известно, что ВГЧ-7 генетически сходен с вышеописанным ВГЧ-6. Первичное инфицирование данным возбудителем чаще реализуется в бессимптомную форму, но у некоторых пациентов могут возникать клинически манифестные формы заболевания, включающие мононуклеозоподобный синдром, синдром хронической усталости, болезнь Кикучи-Фуимота и другие [8, 9]. ВГЧ-8 наиболее распространен в странах юга Африки, где более 50% населения являются серопозитивными [10]. Данный вирус является этиологическим агентом саркомы Капоши и его геном определяется во всех элементах этой опухоли [10, 11, 12].

Важно, что первичное инфицирование ВГЧ происходит, как правило, в детском возрасте, то есть в период формирования органов и систем. В этом возрастном периоде различные экзогенные и эндогенные факторы могут оказывать значительное влияние на развитие организма, в том числе на формирование костной системы, степень и направленность которого может широко варьировать [13, 14, 15, 16]. Именно в период детства происходит накопление основного объема костной массы, которая будет в большой степени определять прочность костей на протяжении всей жизни. Важное значение в достаточном накоплении пиковой костной массы в детском и подростковом возрасте имеет полноценное питание, достаточное поступление с пищей витамина D и кальция, а также физическая нагрузка [15, 16].

Помимо выше упомянутых факторов, которые способны оказывать влияние на формирование костной системы ребенка, в настоящее время изучаются и другие. Так, исследования показывают, что пагубное воздействие на формирующуюся костно-суставную систему могут оказывать онкологические заболевания. Данное влияние может реализоваться напрямую, например, при лейкозе инфильтрация костей опухолевыми клетками сопровождается выработкой белков, стимулирующих резорбцию костной ткани [13, 17, 18]. Пагубный эффект на костную плотность оказывает также проводимая при лейкозе, лимфомах и других онкозаболеваниях терапия, включающая агрессивные цитостатические препараты и глюкокортикоиды в высоких дозировках [17, 18].

Факторы риска снижения костной плотности в детском возрасте присутствуют при анемии, бронхиальной астме, сахарном диабете, хронических заболеваниях

почек, недостатке веса, гипотиреозе, а также при некоторых инфекционных заболеваниях, в частности герпесвирусных инфекциях [14, 16, 19, 20]. ВГЧ оказывают системное влияние на организм человека, которое обусловлено как мультитропностью вирусов, так и длительной их персистенцией в органах и тканях.

Возможность влияния герпесвирусов на костную ткань начало прицельно изучаться относительно недавно. Одной из причин явились публикации, посвященные обнаружению цитомегаловируса и других ВГЧ в костях, суставах и в синовиальной жидкости. Некоторые авторы заявляли о возможности взаимосвязи герпесвирусной инфекции и поражений костно-суставной системы уже в 70-х и 80-х годах [21, 22]. В публикации Harvey M. Friedman и соавторов 1980 года сообщалось о выделении вируса простого герпеса и цитомегаловируса из синовиальной жидкости трех пациентов с клиникой генерализованной герпетической инфекции [22]. В то время еще не были достаточно разработаны методы, позволяющие оценить плотность костной ткани, поэтому авторы в большей степени говорили о потенциальной возможности ВГЧ вызывать воспалительные процессы в костях и суставах. Исследователи указывали на то, что выявленная ими способность проникновения данных вирусов в полость суставов обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

В настоящее время известно, что вялотекущее, хроническое воспаление костной ткани взаимосвязано с изменениями процессов её ремоделирования. Провоспалительные цитокины, высвобождающиеся из иммунных клеток при инфекционном заболевании: фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6 усиливают дифференцировку остеокластов, являющихся основными клетками, разрушающими костную ткань [23]. Таким образом, хроническое воспаление на современном этапе признается одним из механизмов развития остеопороза. Так как герпесвирусам свойственна хроническая персистенция в организме человека, в том числе в иммунных клетках, предполагается их участие в этом механизме.

Одним из примеров влияния вирусной инфекции на плотность костной ткани является развитие остеопороза у пациентов после перенесенного опоясывающего лишая (ВГЧ-3). Крупное исследование, проводившееся на протяжении 15 лет и включавшее в совокупности более 11 тысяч больных, достоверно показало, что риск развития остеопороза у пациентов, переносящих или перенесших инфекцию, вызванную вирусом *Varicella Zoster*, в 4,5 раза выше, чем у здоровых людей [14]. В последующем еще более масштабная научная работа, проводившаяся в формате исследования «случай-контроль», включавшая по 68,5 тысяч пациентов с остеопорозом и в контрольной группе, показала сходные результаты. Было отмечено, что в анамнезе пациентов с остеопорозом чаще, чем в контрольной группе обнаруживается факт перенесенной инфекции вирусом *Varicella Zoster*. Более того, эта тенденция оказалась до-

стоверной во всех подгруппах, различавшихся по полу и возрасту, за исключением женщин старше 65 лет, у которых основной причиной развития остеопороза является формирующийся в постменопаузе дефицит эстрогенов и кальция [20]. Авторы данных исследований предлагают в качестве дальнейшего шага в изучении проблемы рассмотреть возможность проведения рутинного мониторинга костной плотности у пациентов после перенесенной инфекции, вызванной ВГЧ-3.

Некоторые ВГЧ, в частности вирус *Varicella Zoster*, способны вызывать постгерпетическую невралгию. Клинические проявления постгерпетической невралгии на патофизиологическом уровне сопровождаются повышенной выработкой медиаторов воспаления, увеличение синтеза которых, в свою очередь, ассоциировано с уменьшением костной массы [14, 20].

Дегенерация межпозвонковых дисков, которая является одним из основных компонентов дистрофических изменений позвоночника, так же по мнению ряда ученых связана с вялотекущим воспалительным процессом. Грыжи межпозвонковых дисков значительно реже встречаются в детской популяции по сравнению со взрослыми, однако данная проблема является чрезвычайно актуальной для понимания патогенеза поражений позвоночника и других костей скелета. Еще в 2011 году авторы крупного исследования обнаружили присутствие в образцах пораженных межпозвонковых дисков пациентов с грыжами ДНК вирусов семейства герпесов. Более того, ДНК по крайней мере одного вируса герпеса была обнаружена более, чем в 80% образцов [24]. Данное исследование и ряд других позволили предположить возможную роль герпесвирусов в процессе дегенерации межпозвонковых дисков. Стоит отметить, что в этом вопросе не все исследователи приходят к однозначному выводу. Так, в 2020 году ученые из крупного Австралийского университета провели ПЦР-исследование и секвенирование материала межпозвонковых дисков пятнадцати пациентов, подвергшихся операции по удалению грыж, и не обнаружили значимой частоты встречаемости генетического материала ВГЧ в представленных образцах [25]. Таким образом, в настоящее время значимость герпесвирусов в процессе дегенерации межпозвонковых дисков продолжает обсуждаться и, вероятно, в будущем этот вопрос станет более ясным после проведения крупных исследований.

Одним из ВГЧ, механизм действия которого на процессы ремоделирования костной ткани активно изучается, является вирус Эпштейна-Барр. Несколько исследований, в том числе экспериментальных, достоверно демонстрируют, что персистирующая ВЭБ-инфекция способствует дифференцировке остеокластов человека [26, 27]. Одним из основных звеньев в цепи взаимодействия ВЭБ и остеокластов является мембранный белок RANKL, который служит проводником сигналов от вируса к остеокластам, вызывая активацию их созревания. Процессы резорбции костной ткани, происходящие при этом, приводят не только к уменьшению костной плотности на микроуровне, но могут даже приводить к

развитию эрозивных артритов [26]. Сходный механизм активации остеокластов может приводить также к формированию периапикального периодонтита у носителей ВЭБ и цитомегаловируса как в детском, так и во взрослом возрасте [28, 29, 30].

В настоящее время изучается роль цитомегаловируса в патогенезе такого распространенного заболевания костно-суставной системы, как ревматоидный артрит. Исследования показывают, что цитомегаловирус играет двойственную роль в развитии ревматоидного артрита. С одной стороны, данный вирус усугубляет тяжесть воспалительного процесса в суставах пациентов, с другой — подавляет процесс эрозии суставных поверхностей костей [31, 32, 33, 34, 35]. Таким образом, общее влияние герпесвирусов на патогенез ревматоидного артрита нуждается в дальнейшем изучении.

Несмотря на изученные достаточно подробно механизмы действия некоторых вирусов герпеса на костную систему человека, в этом вопросе остается достаточно много «белых пятен». Так, в 2016 году была опубликована статья, описывающая редкий клинический случай новорожденного ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией и особым системным заболеванием костной ткани — остеопетрозом [31]. Остеопетроз — редкое заболевание, одним из проявлений которого является генерализованное повышение плотности костной ткани, вызванное нарушением баланса остеосинтеза и резорбции костной ткани. В отличие от остеопороза, при котором происходит повышение активности остеокластов, при остеопетрозе их функционирование, напротив, тормозится. В описанном клиническом случае наличие у ребенка врожденной цитомегаловирусной инфекции сочеталось с аномальной продукцией костной ткани, что выражалось в уплотнении костей и замедлении их роста.

Данный клинический случай сложно соотнести с ранее описанными патогенетическими механизмами, объясняющими стимуляцию остеокластогенеза и резорбции костной ткани у пациентов под действием герпесвирусов, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

## Заключение

Таким образом, обобщая доступную в настоящий момент литературу, посвященную влиянию герпесвирусных инфекций на костно-суставную систему человека, обращают на себя внимание несколько ключевых моментов. Во-первых, хроническая герпесвирусная инфекция, вызванная ВЭБ, ассоциирована с увеличением риска снижения минеральной плотности костей и развитием остеопороза. Во-вторых, риск снижения костной плотности достоверно повышен как при текущей ВГЧ инфекции, так и после клинического выздоровления. В этом отношении особенно выделяется влияние вируса *Varicella Zoster*, который повышает риск развития остеопороза более, чем в 4 раза. Многогранное влияние ВГЧ на организм человека выражается, в частности, в возможности их участия в патогенезе системных воспали-

тельных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. При анализе литературы по теме обращает на себя внимание малое количество исследований, посвященных изучению последствий перенесенных ВГЧ-инфекций на

состояние костной системы детей различных возрастов, тогда как в формирующемся организме ребенка нарушения процессов минерализации могут существенно отличаться от таковых изменений у взрослого человека.

### Список литературы:

1. Van Oorschot D., Vroling H., Bunge E., Diaz-Decaro J., Curran D., Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021; 17(6):1714–1732. doi.org/10.1080/21645515.2020.1847582
2. Patil A., Goldust M., Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022; 14(2):192. doi.org/10.3390/v14020192
3. Gupta M., Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island. StatPearls Publishing. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>
4. Никонов А.П., Асатурова О.Р., Науменко Н.С., Белова А.В. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16(6):14–20. doi.org/10.17116/rosakush201616614-20
5. Zheng Q.Y., Huynh K.T., Zuylen W.J., Craig M.E., Rawlinson W.D. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. *Reviews in medical virology*. 2019; 29(1). doi.org/10.1002/rmv.2011
6. King O., Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/>
7. Самсыгина Г.А. Герпесвирусные инфекции у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016; 2:18–23.
8. Li Y., Qu T., Li D., Jing J., Deng Q., Wan X. Human herpesvirus 7 encephalitis in an immunocompetent adult and a literature review. *Virology Journal*. 2022; 19(1):200. doi.org/10.1186/s12985-022-01925-9
9. Никольский М.А. Вирус герпеса человека 7 типа. Инфекция и иммунитет. 2013; 3(1):15–20.
10. Yan L., Majercki V., Zheng Z.M., Lan K. Towards Better Understanding of KSHV Life Cycle: from Transcription and Posttranscriptional Regulations to Pathogenesis. *Viral Sin*. 2019 Apr; 34(2):135–161.
11. Régnier-Rosencher E., Guillot B., Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb; 68(2):313–31. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.018
12. Львов Н.Д., Панюкова Е.М., Мезенцева М.В. Оптимизация диагностики герпесвирусной инфекции 8 типа. *РМЖ*. 2019; 1(2):62–65.
13. Тихонова О.А., Крутикова Н.Ю., Карелин А.Ф. Влияние злокачественных новообразований на состояние костно-мышечной системы у детей (обзор литературы). *Онкогематология*. 2018; 13(4):60–6.
14. Wu C.H., Chai C.Y., Tung Y.C., Lu, Y.Y., Su Y.F., Tsai T.H., Tzou R.D., Lin C.L. Herpes zoster as a risk factor for osteoporosis: A 15-year nationwide population-based study. *Medicine*. 2016; 95(25). doi.org/10.1097/MD.0000000000003943
15. Karimian P., Ebrahimi H.K., Jafarnejad S., Delavar M.A. Effects of vitamin D on bone density in healthy children: A systematic review. *Journal of family medicine and primary care*. 2022; 11(3):870–878. doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\_2411\_20
16. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(5):573–578. doi:10.15690/vsp.v14i5.1442
17. Bloomhardt H.M., Sint K., Ross W.L., Rotatori J., Ness K., Robinson C., Carpenter T.O., Chow E.J., Kadan-Lottick, N.S. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020; 126:202–210. doi.org/10.1002/cncr.32512
18. Ahn M.B., Suh B.K. Bone morbidity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2020; 25(1):1–9. doi.org/10.6065/apem.2020.25.1.1
19. Norhan M.H., Loftly A.E., Saad M.A., Sabah I.A., Bone mineral density and risk factors of osteoporosis in children. *The Egyptian Rheumatologist*. 2022; 44(3):257–260. doi.org/10.1016/j.ejr.2022.01.003
20. Min C., Bang W.J., Oh D.J., Sim S., Choi H.G. Association between Herpes Zoster and Osteoporosis: A Nested Case-Control Study Using a National Sample Cohort. *BioMed research international*, 2019; 4789679. doi.org/10.1155/2019/4789679

### References:

1. Van Oorschot D., Vroling H., Bunge E., Diaz-Decaro J., Curran D., Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021; 17(6):1714–1732. doi.org/10.1080/21645515.2020.1847582
2. Patil A., Goldust M., Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022; 14(2):192. doi.org/10.3390/v14020192
3. Gupta M., Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island. StatPearls Publishing. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>
4. Nikonov A.P., Asaturova O.R., Naumenko N.S., Belova A.V. Cytomegalovirus infection and pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 16(6):14–20. (In Russ.) doi.org/10.17116/rosakush201616614-20
5. Zheng Q.Y., Huynh K.T., Zuylen W.J., Craig M.E., Rawlinson W.D. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. *Reviews in medical virology*. 2019; 29(1). doi.org/10.1002/rmv.2011
6. King O., Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/>
7. Samsyгина G.A. Herpes virus infections in children. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2016; 2:18–23. (In Russ.)
8. Li Y., Qu T., Li D., Jing J., Deng Q., Wan X. Human herpesvirus 7 encephalitis in an immunocompetent adult and a literature review. *Virology Journal*. 2022; 19(1):200. doi.org/10.1186/s12985-022-01925-9
9. Nikolskiy M.A. The human herpes virus type 7. *Infection and immunity*. 2013; 3(1):15–20. (In Russ.)
10. Yan L., Majercki V., Zheng Z.M., Lan K. Towards Better Understanding of KSHV Life Cycle: from Transcription and Posttranscriptional Regulations to Pathogenesis. *Viral Sin*. 2019 Apr; 34(2):135–161.
11. Régnier-Rosencher E., Guillot B., Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb; 68(2):313–31. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.018
12. Lvov N.D., Panyukova E.M., Mezentseva M.V. Diagnosis optimization for the human herpesvirus type 8. *RMJ*. 2019; 1(2):62–65. (In Russ.)
13. Tikhonova O.A., Krutikova N.Yu., Karelin A.F. Impact of malignant neoplasms on musculoskeletal system in children (literature review). *Oncohematology*. 2018; 13(4):60–6. (In Russ.)
14. Wu C.H., Chai C.Y., Tung Y.C., Lu, Y.Y., Su Y.F., Tsai T.H., Tzou R.D., Lin C.L. Herpes zoster as a risk factor for osteoporosis: A 15-year nationwide population-based study. *Medicine*. 2016; 95(25). doi.org/10.1097/MD.0000000000003943
15. Karimian P., Ebrahimi H.K., Jafarnejad S., Delavar M.A. Effects of vitamin D on bone density in healthy children: A systematic review. *Journal of family medicine and primary care*. 2022; 11(3):870–878. doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\_2411\_20
16. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Reduces Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Causes, Incidence and Treatment. *Current Pediatrics*. 2015; 14(5):573–578. (In Russ.) doi:10.15690/vsp.v14i5.1442
17. Bloomhardt H.M., Sint K., Ross W.L., Rotatori J., Ness K., Robinson C., Carpenter T.O., Chow E.J., Kadan-Lottick, N.S. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020; 126:202–210. doi.org/10.1002/cncr.32512
18. Ahn M.B., Suh B.K. Bone morbidity in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2020; 25(1):1–9. doi.org/10.6065/apem.2020.25.1.1
19. Norhan M.H., Loftly A.E., Saad M.A., Sabah I.A., Bone mineral density and risk factors of osteoporosis in children. *The Egyptian Rheumatologist*. 2022; 44(3):257–260. doi.org/10.1016/j.ejr.2022.01.003
20. Min C., Bang W.J., Oh D.J., Sim S., Choi H.G. Association between Herpes Zoster and Osteoporosis: A Nested Case-Control Study Using a National Sample Cohort. *BioMed research international*, 2019; 4789679. doi.org/10.1155/2019/4789679

21. Mulhern L.M., Friday G.A., Perri J.A. Arthritis complicating varicella infection. *Pediatrics*. 1971; 48(5):827–829.
22. Friedman H.M., Pincus T., Gibilisco P., Baker D., Glazer J.P., Plotkin S.A., Schumacher H.R. Acute monoarticular arthritis caused by herpes simplex virus and cytomegalovirus. *The American journal of medicine*, 1980; 69(2):241–247. doi.org/10.1016/0002-9343(80)90384-8
23. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Кузнецова В.А., Ткачева О.Н. Остеопороз у пожилых пациентов. Остеопороз и остеопатии. 2019; 22(3):34–40. doi.org/10.14341/osteo12352
24. Alpantaki K, Katonis P, Hadjipavlou A.G, Spandidos D.A, Sourvinos G. Herpes virus infection can cause intervertebral disc degeneration. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93–B(9):1253–1258. doi:10.1302/0301-620X.93B9.27002
25. Walker B.F, Armson A.J., O'Dea M.A., White J.R., Lind C.R. Woodland P.R. Are viruses associated with disc herniation? A clinical case series. *BMC musculoskeletal disorders*. 2020; 21(1):27. doi.org/10.1186/s12891-020-3052-8
26. Nagasawa Y, Takei M., Iwata M., Nagatsuka Y, Tsuzuki H., Imai K., Imadome K.I., Fujiwara S., Kitamura N. Human osteoclastogenesis in Epstein-Barr virus-induced erosive arthritis in humanized NOD/Shi-scld/IL-2Rnull mice. *PLoS One*. 2021, Apr 1; 16(4). doi:10.1371/journal.pone.0249340
27. Yokoe S., Hasuike A., Watanabe N., Tanaka H., Karahashi H., Wakuda S., Takeichi O., Kawato T., Takai H., Ogata Y., Sato S., Imai K. Epstein-Barr Virus Promotes the Production of Inflammatory Cytokines in Gingival Fibroblasts and RANKL-Induced Osteoclast Differentiation in RAW264.7 Cells. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(2):809. doi.org/10.3390/ijms23020809
28. Jakovljevic A., Nikolic N., Carkic J., Andric M., Miletic M., Beljic-Ivanovic K., Jovanovic T., Milasin J. Notch — a possible mediator between Epstein-Barr virus infection and bone resorption in apical periodontitis. *Acta odontologica Scandinavica*. 2020; 78(2):126–131. doi.org/10.1080/00016357.2019.1658896
29. Jakovljevic A., Andric M., Miletic M., Beljic-Ivanovic K., Knezevic A., Mojsilovic S., Milasin J. Epstein-Barr virus infection induces bone resorption in apical periodontitis via increased production of reactive oxygen species. *Medical hypotheses*. 2016; 94:40–42. doi.org/10.1016/j.mehy.2016.06.020
30. Замулин Д.О., Агарков Н.М., Гонтарева И.С., Глаголева Я.В., Макконен К.Ф., Жидких Б.Д., Коломиец И.В., Мишунин М.О. Эпидемиология и диагностика хронического периодонтита у детей. Актуальные проблемы медицины. 2018; 41(1):64–76. doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-1-64-76
31. Lee S.H., Shin J.H., Choi B.M., Kim Y.K. A Case of Cytomegalovirus Infection in a Neonate with Osteopetrosis. *Pediatr Infect Vaccine*. 2016 Apr; 23(1):72–76. doi.org/10.14776/piv.2016.23.1.72
32. Ferrua C, Lemoine A, Mosca A, Lopes A-A. Clinical Manifestation of Cytomegalovirus-Associated Protein-Losing Enteropathy in Children. *Nutrients*. 2023; 15(13):2844. doi.org/10.3390/nu15132844
33. Katsafiloudi M., Gombakis N., Hatzipantelis E., Tragiannidis A. Osteopetrorickets in An Infant with Coexistent Congenital Cytomegalovirus Infection. *Balkan journal of medical genetics: BJMG*, 2021; 23(2):107–110. doi.org/10.2478/bjmg-2020-0019
34. Davignon J.L., Combe B., Cantagrel, A. Cytomegalovirus infection: friend or foe in rheumatoid arthritis? *Arthritis research & therapy*. 2021; 23(1):16. doi.org/10.1186/s13075-020-02398-3
35. Rauwel B., Degboé Y., Nigon D., Boyer J.F., Abravanel F., Izopet J., Combe B., Ruysen-Witrand A., Constantin A., Cantagrel A., Davignon J.L. Reduced progression of bone erosion in cytomegalovirus seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy*. 2020; 22(1):13. doi.org/10.1186/s13075-020-2098-1
21. Mulhern L.M., Friday G.A., Perri J.A. Arthritis complicating varicella infection. *Pediatrics*. 1971; 48(5):827–829.
22. Friedman H.M., Pincus T., Gibilisco P., Baker D., Glazer J.P., Plotkin S.A., Schumacher H.R. Acute monoarticular arthritis caused by herpes simplex virus and cytomegalovirus. *The American journal of medicine*, 1980; 69(2):241–247. doi.org/10.1016/0002-9343(80)90384-8
23. Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Tkacheva O.N. Osteoporosis in the elderly. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019; 22(3):34–40. (In Russ.) doi.org/10.14341/osteo12352
24. Alpantaki K, Katonis P, Hadjipavlou A.G, Spandidos D.A, Sourvinos G. Herpes virus infection can cause intervertebral disc degeneration. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93–B(9):1253–1258. doi:10.1302/0301-620X.93B9.27002
25. Walker B.F, Armson A.J., O'Dea M.A., White J.R., Lind C.R. Woodland P.R. Are viruses associated with disc herniation? A clinical case series. *BMC musculoskeletal disorders*. 2020; 21(1):27. doi.org/10.1186/s12891-020-3052-8
26. Nagasawa Y, Takei M., Iwata M., Nagatsuka Y, Tsuzuki H., Imai K., Imadome K.I., Fujiwara S., Kitamura N. Human osteoclastogenesis in Epstein-Barr virus-induced erosive arthritis in humanized NOD/Shi-scld/IL-2Rnull mice. *PLoS One*. 2021, Apr 1; 16(4). doi:10.1371/journal.pone.0249340
27. Yokoe S., Hasuike A., Watanabe N., Tanaka H., Karahashi H., Wakuda S., Takeichi O., Kawato T., Takai H., Ogata Y., Sato S., Imai K. Epstein-Barr Virus Promotes the Production of Inflammatory Cytokines in Gingival Fibroblasts and RANKL-Induced Osteoclast Differentiation in RAW264.7 Cells. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(2):809. doi.org/10.3390/ijms23020809
28. Jakovljevic A., Nikolic N., Carkic J., Andric M., Miletic M., Beljic-Ivanovic K., Jovanovic T., Milasin J. Notch — a possible mediator between Epstein-Barr virus infection and bone resorption in apical periodontitis. *Acta odontologica Scandinavica*. 2020; 78(2):126–131. doi.org/10.1080/00016357.2019.1658896
29. Jakovljevic A., Andric M., Miletic M., Beljic-Ivanovic K., Knezevic A., Mojsilovic S., Milasin J. Epstein-Barr virus infection induces bone resorption in apical periodontitis via increased production of reactive oxygen species. *Medical hypotheses*. 2016; 94:40–42. doi.org/10.1016/j.mehy.2016.06.020
30. Zamulin D.O., Agarkov N.M., Gontareva I.S., Glagoleva Ya.V., Makkonen K.F., Zhidkih B.D., Kolomiets I.V., Mishunin M.O. Epidemiology and diagnosis of chronic periodontitis in children. *Actual problems of medicine*. 2018; 41(1):64–76. (In Russ.) doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-1-64-76
31. Lee S.H., Shin J.H., Choi B.M., Kim Y.K. A Case of Cytomegalovirus Infection in a Neonate with Osteopetrosis. *Pediatr Infect Vaccine*. 2016 Apr; 23(1):72–76. doi.org/10.14776/piv.2016.23.1.72
32. Ferrua C, Lemoine A, Mosca A, Lopes A-A. Clinical Manifestation of Cytomegalovirus-Associated Protein-Losing Enteropathy in Children. *Nutrients*. 2023; 15(13):2844. doi.org/10.3390/nu15132844
33. Katsafiloudi M., Gombakis N., Hatzipantelis E., Tragiannidis A. Osteopetrorickets in An Infant with Coexistent Congenital Cytomegalovirus Infection. *Balkan journal of medical genetics: BJMG*, 2021; 23(2):107–110. doi.org/10.2478/bjmg-2020-0019
34. Davignon J.L., Combe B., Cantagrel, A. Cytomegalovirus infection: friend or foe in rheumatoid arthritis? *Arthritis research & therapy*. 2021; 23(1):16. doi.org/10.1186/s13075-020-02398-3
35. Rauwel B., Degboé Y., Nigon D., Boyer J.F., Abravanel F., Izopet J., Combe B., Ruysen-Witrand A., Constantin A., Cantagrel A., Davignon J.L. Reduced progression of bone erosion in cytomegalovirus seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy*. 2020; 22(1):13. doi.org/10.1186/s13075-020-2098-1

Статья поступила 11.10.23

**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

# Синдром Кавасаки у ребенка раннего возраста: клинический случай

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

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

Синдром Кавасаки (СК) и мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) представляют собой воспалительные состояния, которые трудны для врачей в диагностике и лечении. Это два различных состояния, несмотря на то, что многие их особенности имеют общие черты. Сложные патогенетические механизмы, обуславливающие развитие СК, находят свое клиническое выражение в поражении большого количества органов и систем организма. **Цель:** демонстрация трудности диагностики синдрома Кавасаки у ребенка 8 месяцев. **Результаты.** Сделан акцент на мультисистемности поражения органов, длительном отсутствии специфической симптоматики со стороны сердечно-сосудистой системы, что привело к поздней диагностике синдрома Кавасаки у ребенка. **Заключение.** Приведенный нами клинический случай демонстрирует нетипичное развитие синдрома Кавасаки с длительным отсутствием изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** COVID-19, дети, синдром Кавасаки, мультисистемный воспалительный синдром у детей, MIS-C

## Kawasaki syndrome in a young child: clinical case

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

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Kawasaki syndrome (SC) and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) are inflammatory conditions that are difficult for doctors to diagnose and treat. These are two different states, despite the fact that many of their features have common features. Complex pathogenetic mechanisms that cause the development of SC find their clinical expression in the defeat of a large number of functional systems of the body. **The aim:** demonstrating the difficulty of diagnosing Kawasaki syndrome in a young child of 8 months. **Results.** The emphasis is placed on the clinical predominance of intoxication-febrile, respiratory, intestinal, exanthemic syndromes, as well as on the absence of specific symptoms from the cardiovascular system in the early stages of the disease, which made early diagnosis difficult. **Conclusion.** The clinical case we have presented demonstrates the atypical development of Kawasaki syndrome with a prolonged absence of changes from the cardiovascular system.

**Keywords:** COVID-19, children, Kawasaki syndrome, multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C

**Для цитирования:** Соколовская В.В., Литвинова А.А., Крикова А.В., Козлов Р.С. Синдром Кавасаки у ребенка раннего возраста: клинический случай. Детские инфекции. 2023; 22(4):63-68. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-63-68

**For citation:** Sokolovskaya V.V., Litvinova A.A., Krikova A.V., Kozlov R.S. Kawasaki syndrome in a young child: clinical case. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(4):63-68. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-63-68

### Информация об авторах:

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

Литвинова Александра Алексеевна (Litvinova A.), клинический ординатор кафедры инфекционных болезней у детей СГМУ Минздрава РФ, Смоленск; Alexa5582@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2845-9983>

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

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

В самом начале пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКВИ) среди врачебного сообщества бытовало мнение о более легком течении заболевания в детской популяции по сравнению со взрослой когортой. Однако, ещё с 2020 года из разных стран мира стали появляться данные о возрастающей частоте госпитализации в ОРИТ детей с развитием симптомов, напоминающих болезнь Кавасаки (БК). Центром по контролю и профилактике заболеваний (Disease Control and Prevention — CDC, США) данное состояние было определено как мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19 (MIS-C) [1]. Определенное время существовала некоторая терминологическая неопределенность, в результате которой ряд схожих по клиническим проявлениям, но отличающихся в своих патофизиологических механизмах состояний едино определились как MIS-C [2]. Вмес-

те с тем, болезнь Кавасаки и MIS-C представляют собой два различных заболевания, каждое из которых имеет свои диагностические критерии.

Чаще болезнь Кавасаки встречается у детей раннего возраста и проявляется продолжительной лихорадкой, конъюнктивитом, мукозитом, диффузной пятнисто-папулезной сыпью, лимфаденопатией за счет увеличения шейной группы лимфатических узлов. Сегодня большинством стран мира MIS-C определяется как состояние, развивающееся у детей в непосредственной связи с новой коронавирусной инфекцией, проявляющееся стойкой лихорадкой и дисфункцией различных органов и систем с наиболее частым поражением сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем [3, 4]. В настоящее время болезнь Кавасаки и MIS-C рассматриваются как самостоятельные заболевания. Одним из подтипов MIS-C является «Кавасаки-подобный синдром», соот-

ветствующий критериям полного или неполного симптомокомплекса БК, но не имеющий признаков тяжёлого мультисистемного поражения или шока [5]. Обращаясь к результатам лабораторных исследований, следует отметить, что у детей с MIS-C часто отмечаются признаки лимфоцитопении, тромбоцитопении, повышенного уровня тропонина, что позволяет отличить его от болезни Kawasaki.

По мнению отечественных и зарубежных врачей, в основе развития MIS-C лежит уникальный структурный геном вируса SARS-CoV-2, который путем сложных молекулярно-структурных взаимодействий приводит к запуску воспалительного каскада. Суперантигенность вируса способствует гипериммунному ответу со стороны Т-хелперов и активации макрофагов, что приводит к потенциально опасному для жизни цитокиновому шторму. В то же время гуморальный ответ, опосредованный В-лимфоцитами, приводит к избыточному синтезу IL-6, IL-12b, IL-12, LAMP-1, IFNGR2, IgG, IgA, IgM, анти-La и других молекулярных агентов, что создает условия для образования и отложения комплексов антиген-антитело в периваскулярных пространствах. Избыточная выработка цитокинов приводит к повреждению эндотелия, мезотелия и эпителия наряду с альтерацией тканей, что клинически проявляется в виде системных симптомов [6].

Далее приводим одно из собственных наблюдений случая синдрома Kawasaki у ребенка раннего возраста. Получено информированное согласие родителей.

**Клиническое наблюдение.** Пациент Б., 8 месяцев, госпитализирован в детское инфекционное отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска 09.12.2022 г. с предварительным диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция, средней степени тяжести. Ринофарингит.

Анамнез жизни: от 3 беременности, 2 срочных родов. Беременность протекала без особенностей. На 34 неделе беременности мама перенесла НКВИ, вызванную COVID-19, лабораторно подтвержденную. Лечилась стационарно в течение 14 дней. Выписана с выздоровлением. Ребенок рос и развивался хорошо. На грудном вскармливании находился до возраста 6,5 месяцев, в настоящее время — на смешанном вскармливании. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ в возрасте 4 месяцев. В период с 24.10.2022 по 08.11.2022 ребенок перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (лабораторно подтвержденную). Лечение получал в амбулаторных условиях. Привит по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. На диспансерном учете не состоит. Наследственность не отягощена.

Эпидемиологический анамнез: в семье все здоровы, контакт с инфекционными больными мама отрицает.

Анамнез заболевания (собиран со слов мамы): болен 8-е сутки. Заболевание началось 02.12.2022 г. остро с повышения температуры тела до 38,7°C, появления затрудненного носового дыхания с обильным отделяемым

слизистого характера и редкого сухого кашля. В последующие дни продолжал упорно фебрильно лихорадить. Следует отметить, что применение жаропонижающих препаратов приводило к кратковременному эффекту. Однократно, 09.12.2022 на фоне гипертермической лихорадки отмечен эпизод обильной рвоты, что послужило важным аргументом для повторного обращения за медицинской помощью в условия инфекционного стационара. Из проведенных обследований: рентгенография ОГК (от 05.12) — данных за пневмонию нет. В амбулаторных условиях ребенок получал следующее лечение: азитромицин в суточной дозе 10 мг/кг в течение 4 дней, назначенный на 3-и сутки болезни, с последующей его заменой, в связи с отсутствием ожидаемого положительного эффекта, на цефиксим в суточной дозе 8 мг/кг, который ребенок получал в течение суток до момента госпитализации в условия стационара, проводилась симптоматическая терапия. Но нарастала интоксикация и ребенок был госпитализирован в детский инфекционный стационар с диагнозом: Острая респираторная вирусная инфекция, средней степени тяжести. Ринофарингит.

На момент госпитализации в приемном отделении 09.12.22 г. (8-е сутки болезни): состояние средней степени тяжести за счет интоксикационно-лихорадочного, респираторного синдромов. При объективном исследовании: лихорадка 38,4°C, ребенок в сознании, плаксив, негативен к осмотру, значительно снижен эмоциональный тонус, практически отсутствует аппетит. Тургор мягких тканей и мышечный тонус удовлетворительные. Периферических отеков нет. Кожные покровы бледные, свободные от сыпи. Красная кайма губ очень сухая, отечная, гиперемия конъюнктивы и инъекция сосудов склеры левого глаза, без отделяемого. Доступные пальпации лимфатические узлы переднешейной группы, паховые, подмышечные достигали размеров 0,5—1,0 см, мягко-эластичной консистенции, подвижные, не спаянные между собой и окружающими тканями, безболезненные. Гемодинамических нарушений не отмечалось. Респираторный синдром представлен затрудненным носовым дыханием за счет слизистого отделяемого, гиперемией слизистой небных дужек, редким сухим кашлем. Признаки дыхательной недостаточности отсутствовали: ЧДД 30/мин, уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) — 98% на воздухе. Перкуторно над легкими определялся легочный звук, аускультативно выслушивалось пуэрильное дыхание, симметрично проводимое с обеих сторон, экссудация отсутствовала. Периферический пульс удовлетворительных качеств. Тоны сердца: звучные, ритм правильный, тахикардия до 132 в минуту, систолический шум на верхушке сердца без иррадиации. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах, перистальтика активная. Печень выступала из-под края реберной дуги на 1—1,5 см, селезенка не пальпировалась. Мочиспускание свободное, безболезненное. Стул однократно кашицеобразный, без патологи-

**Таблица 1.** Динамика основных лабораторных показателей за период нахождения в инфекционном госпитале ОГБУЗ «Клиническая больница №1» (09.12.22–20.12.22) и в СОДКБ (20.12.22–10.01.23)

**Table 1.** Dynamics of the main laboratory parameters during the period of hospitalization (09.12.22–20.12.22) and (20.12.22–10.01.23)

Дата/ показатель	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	С/я нейтрофилы, %	П/я нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	СОЭ, мм/час
09.12.22	27.45	105	682	69	1	21	38
11.12.22	33.23	110	786	75	7	13	40
14.12.22	15.7	104	869	64	2	27	36
16.12.22	22.78	93	688	40	1	43	48
20.12.22	27.72	102	1119	71	5	19	50
23.12.22	24.79	100	886	73	4	12	18
26.12.22	8.92	94	573	20	2	64	34
05.01.23	9.76	93	488	38	1	50	43
09.01.23	6.68	98	886	25,8	1	63,8	44

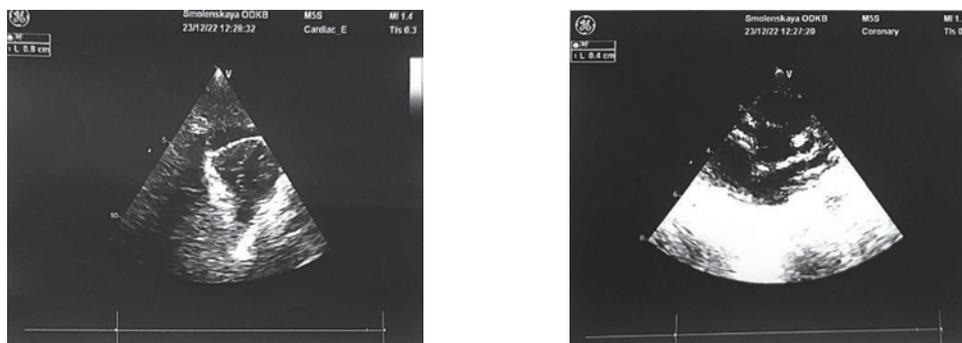
ческих примесей. Менингеальные знаки и очаговая неврологическая симптоматика отсутствовали.

По результатам лабораторно-диагностического исследования, проведенного в день госпитализации на 8 день болезни (09.12.22) в общем анализе крови: выраженный лейкоцитоз (лейкоциты 27,45 x 10<sup>9</sup>/л), нейтрофилез (70%), что маркировало наличие воспалительного очага бактериального генеза. Выявлены тромбоцитоз (682 x 10<sup>9</sup>/л), признаки анемии легкой степени (эритроциты 4,08 x 10<sup>12</sup>/л, гемоглобин 105 г/л), снижение гематокрита (33%) (табл. 1). В биохимическом анализе крови на момент госпитализации (09.12.22): умеренное (двукратное) увеличение уровня АСТ (65,3 Ед/л), являющегося митохондриальным и цитолитическим ферментом. Уровень СРБ достигал 56,5 мг/л (маркер острой фазы воспаления), уровень прокальцитонина (ПКТ) — 0,5 мг/мл, остальные показатели соответствовали норме, электролитные нарушения не выявлялись. В общем анализе мочи определялись кетоновые тела (3+), лейкоцитурия, достигающая 25–30 в поле зрения, в анализе мочи по Нечипоренко (12.12.22): лейкоциты — 0,5 x 10<sup>6</sup>/л. На рентгенографии ОГК (10.12.22) очаговых и инфильтративных изменений выявлено не было. С момента госпитализации было назначено лечение: этиотропная противовирусная терапия препаратом с иммуномодулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием — Интерферон альфа-2b (Interferon alfa-2b) – (Виферон 150 000 МЕ) в виде ректальных свечей 2 раза/день, интраназально (Гриппферон) в виде капель 2000 ЕД 5 раз/день, антибактериальная терапия препаратом из группы цефалоспоринов 3 поколения — цефотаксим (Cefotaximi) в суточной дозе 100 мг/кг внутримышечно. Дезинтоксикационная инфузионная терапия проводилась глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологических потребностей ре-

бенка в жидкости, текущих патологических потерь с учетом диуреза.

В последующие дни ребенок лихорадил до 38,5–38,8°С, нарастали проявления конъюнктивита, склерита (гиперемия конъюнктив, отечность век обоих глаз). Усугублялись проявления хейлита: выраженный отек, гиперемия, красной каймы губ, наличие на них трещин и геморрагических корочек. Появился экзантемный синдром: единичные не зудящие пятнистые элементы сыпи с локализацией на неизменном фоне кожи в области лица и передней поверхности грудной клетки, распространившиеся в течение суток на кожу живота. Не исключалось проявление лекарственной аллергии на виферон, нурофен, цефотаксим. В терапию был добавлен, цетиризин (Zetirizinum) в дозировке 5 капель 1 р/д. В контрольном общем анализе крови прослеживалась отрицательная динамика: нарастал нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты 33,23 x 10<sup>9</sup>/л), нейтрофилез (п/я 7%, с/я 75%), СОЭ — 40 мм/ч. В биохимическом анализе крови так же регистрировалась отрицательная динамика в виде нарастающего уровня СРБ — 87,1 мг/л, ферритина — 271,4 мкг/л, АСТ — 71 Ед/л, гликемия, составившая 13,4 ммоль/л, была произведена замена антибактериальной терапии препаратом из группы карбапенемов — меропенем (Meropenum) в дозе 20 мг/кг каждые 8 часов внутривенно.

11.12.–13.12.22 (3–5 дни госпитализации) присоединился кишечный синдром, в виде частого (до 5–6 раз в сутки) жидкого стула с патологическими примесями в виде слизи. Экзантемный синдром угас. На МСКТ от 11.12.22 органов грудной клетки: признаки пневмонии отсутствуют. На ЭКГ: синусовая аритмия, ЧСС 75–100 в минуту. Вертикальное положение ЭОС (R-Rcp/671 мс, P 88 мс, P-R 100 мс, QRS 88 мс, Q-T 328 мс, Q-Tc 400 мс, ось QRS 60). Результаты УЗИ органов брюшной полости и почек (12.12.22): патология не вы-



**Рисунок 1.** Эхо-КГ от 23.12.22 — локальный выпот в полость перикарда (до 8—12 мм). Расширены левые коронарные артерии (4 мм)  
**Picture 1.** The Echo-KG from 23.12.22 — local effusion into the pericardial cavity (up to 8—12 mm). The left coronary arteries are dilated (4 mm)

явлена. Результаты ПЦР исследования на РНК вируса COVID-19 и группу респираторных вирусов (09.12.22): отрицательные.

Ребенок консультирован офтальмологом (12.12.22): острый катаральный конъюнктивит обоих глаз.

В диагностическом плане ребенок был недостаточно ясным, проводилась дифференциальная диагностика между острыми вирусно-бактериальными заболеваниями, спектр которых включал: аденовирусную, ротавирусную, энтеровирусную инфекции. Убедительных данных за наличие у ребенка болезни Kawasaki в первые дни госпитализации не было.

Учитывая сохраняющуюся в последующие сутки упорную лихорадку, которая коррелировала с нарастающим в динамике нейтрофильным лейкоцитозом, ускорением СОЭ в общем анализе крови, проведен бактериологический посев мочи, крови на стерильность, посев крови на тифо-паратифозную группу — отрицательный. При бактериологическом исследовании отделяемого из носоглотки, ротоглотки получен отрицательный результат (от 13.12.22). Бактериологическое исследование кала (проводимое трехкратно: 10.12.22; 14.12.22; 16.12.22) и кала на условно-патогенную флору дало отрицательный результат. Исключена энтеровирусная, ротавирусная, норовирусная, астровирусная инфекции. С 13.12 по 16.12.22 ребенок не лихорадил.

Методом ИФА (11.12.22) в сыворотке крови были обнаружены Ig класса G к коронавирусу SARS-CoV-2 в количестве 103,5 ВАУ/мл, при этом Ig класса M отсутствовали, что подтверждало перенесенную новую коронавирусную инфекцию.

На контрольной ЭКГ в динамике (14.12.22; 17.12.22) существенных изменений, в сравнении с проводимым ранее, не отмечалось.

На 6—8 сутки госпитализации в гемограмме сохранялся нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, анемия легкой степени (эритроцитопения, снижение уровня гемоглобина до 105—93 г/л). Уровень лейкоцитов максимально достигал  $33,2 \times 10^9$ /л, сохранялась ускоренная СОЭ в диапазоне 35—56 мм/час, тромбоцитоз, высокий по-

казатель сывороточного СРБ в течении 12 дней, ферритина, однако нарастания прокальцитонина не отмечалось ( $< 0,5$ ).

Функция системы гемостаза оценивалась по результатам коагулограммы, в которой определялись признаки гиперкоагуляционного синдрома, маркерами служили следующие изменения: увеличение D-димера (продукт распада белка), с максимальным уровнем — 1722,4 нг/мл, снижение АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), минимальный показатель — 21,6 с, фибриноген превышал нормальные показатели и достигал 5,7 г/л, что представляло серьезную угрозу жизни из-за риска развития диссеминированного тромбоза.

На основании вышеизложенного, была заподозрена болезнь Kawasaki, что нашло подтверждение в результатах Эхо-кардиографии от 23.12.22: обнаружен локальный выпот в перикард (до 8—12 мм). Расширение левой коронарной артерии (4 мм) (рис. 1).

Новый подъем температуры тела был зарегистрирован на 9-е сутки госпитализации. Проведена консультация кардиолога (19.12.22): проводилась дифференциальная диагностика между MIS-C и болезнью Kawasaki. Назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в суточной дозировке 30 мг/кг, антикоагулянтная терапия фраксипарином. Решение консилиума (20.12.22) в составе кардиохирурга, кардиолога, ревматолога, детского инфекциониста: болезнь Kawasaki? Перевод ребенка в условия АРО соматического стационара ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» (СОДКБ) для дальнейшего лечения.

При поступлении ребенка в ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» состояние расценено как тяжелое за счет признаков поражения сердечно-сосудистой системы (гидроперикард), интоксикационного синдрома. Продолжал фебрильно лихорадить. ЧДД = 40/мин. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. SpO<sub>2</sub> — 98%. ЧСС = 132/мин, тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум вдоль грудины, АД = 116/59 мм.рт.ст. По тяжести состояния госпитализирован в реанимационно-анестезиологическое отделение, где получал лечение в течение 8 суток.

28.12.22 в состоянии средней степени тяжести был переведен в условия ревматологического отделения, где находился до 10.01.23.

За время пребывания ребенка в СОДКБ на фоне терапии иммуноглобулином (Иммуновенин) отмечалась отчетливая положительная динамика клинической симптоматики в виде нормализации температуры тела, купирования интоксикационного синдрома, угасания респираторного, кишечного синдромов.

По результатам лабораторных исследований в динамике, в анализе периферической крови до момента выписки из стационара сохранялись признаки анемии легкой степени, тромбоцитоз, ускоренные показатели СОЭ. На 4-е сутки терапии в СОДКБ достигли нормальных значений сывороточные маркеры воспаления (СРБ, ферритин). Нормализация показателей лейкоцитарной формулы крови произошла на 6-сутки пребывания в СОДКБ (26.12.22), купированы признаки гиперкоагуляции (по данным коагулограммы).

При мониторинге Эхо-КГ, проводимом в динамике, получены следующие результаты:

Эхо-КГ от 23.12.22 — локальный выпот в полость перикарда (до 8—12 мм). Расширены левые коронарные артерии (4 мм) (рис. 1).

Эхо-КГ от 27.12.22 — расширение и извитость коронарных артерий. Дополнительная верхняя полая вена. Уровень жидкости в перикарде уменьшился с 12 мм до 9—12 мм. Контроль в динамике. Синдром Kawasaki? Эхо-КГ от 29.12.22 — расширение и извитость коронарных артерий. Дополнительная верхняя полая вена. Уровень жидкости в перикарде уменьшился с 9 мм до 7 мм. Контроль в динамике. Синдром Kawasaki?

Эхо-КГ от 09.01.23 — расширение и извитость коронарных артерий. Нельзя исключить синдром Kawasaki. Уровень жидкости в полости перикарда 5—6 мм. Фальш-хорда в ЛЖ. Дополнительная верхняя полая вена. Контроль в динамике по показаниям.

Проведено лечение: пульс-терапия Метилпреднизолоном (methylprednisolone) внутривенно из расчета 30 мг/кг — 1 раз/день с 19.12 по 21.12.22 с последующим переходом на поддерживающую терапию системными глюкокортикостероидами (Преднизолоном) в дозировке 2 мг/кг в сутки внутримышечно, иммунологический препарат из группы МИБП-глобулинов Иммуновенин (human normal immunoglobulin) 320 мл (2 г/кг) внутривенно капельно через инфузomat — 1 раз/день с 22.12 по 23.12.22, антикоагулянт прямого действия фраксипарин 0,08 мл 23.12—24.12.22, ацетилсалициловая кислота (acetylsalicylic acid) перорально в виде таблеток по 25 мг 2 раза в день с 27.12.22 по 10.01.23, калий сберегающий диуретик спиронолактон (Spironolactone) перорально в виде таблеток по 12,5 мг 2 раза в день с 27.12.22 по 10.01.23.

## Обсуждение

Принимая во внимание высокую частоту бессимптомного течения COVID-19 среди педиатрической

когорты пациентов, мы вынуждены признать, что на сегодняшний день врачебное сообщество не обладает возможностью своевременной стратификации групп риска по развитию синдрома Kawasaki или другого, ассоциированного с НКВИ, состояния [7]. Доказано, что важным триггерным фактором для развития СК являются инфекционные агенты. Учитывая, что за 6 недель до развития настоящего заболевания ребенок перенес лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию, можно предположить, что именно вирус SARS-CoV-2 запустил патологические процессы, приведшие к развитию СК. Невозможно достоверно определить патогенетические механизмы, лежащие в основе синдрома Kawasaki в данном клиническом случае, однако весьма четко прослеживается взаимосвязь между развитием СК и иммунопатологическими реакциями, возникающими в ответ организма на вирус SARS-CoV-2. Сложные патогенетические механизмы находят свое отражение в заинтересованности большого количества жизненно важных органов и систем при развитии СК.

Отсутствие специфической симптоматики со стороны сердечно-сосудистой системы в ранние сроки заболевания вызывало сложности в постановке диагноза. При этом имели место клинические симптомы, которые соответствовали критериям болезни Kawasaki. В этой связи акцентируем внимание на следующих опорно-диагностических моментах: лихорадка длительностью 5 дней и более и наличие хотя бы четырех из приведенных далее пяти признаков: изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный» /малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки; изменения кожи кистей, стоп в ранней фазе; изменения со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы; увеличение размеров лимфоузлов; сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни; чаще диффузная, полиморфная.

Лабораторным подтверждением синдрома Kawasaki служило наличие маркеров воспаления, признаков гиперкоагуляции, тромбоцитоз и появившиеся в более поздние сроки заболевания признаки гидроперикарда и коронарита по данным ЭХО-КГ.

## Заключение

Связь с перенесенной НКВИ (за 6 недель до дебюта заболевания), мультисистемность поражения органов и систем, длительное отсутствие специфической симптоматики со стороны сердечно-сосудистой системы привело к поздней диагностике синдрома Kawasaki у ребенка. Однако, с другой стороны, ранний возраст, характерная клиническая симптоматика с формированием коронарита, тромбоцитоз (по данным общего анализа крови), отсутствие ожидаемого положительного эффекта от терапии системными глюкокортикостероидами позволило поставить диагноз «болезнь Kawasaki» ребенку раннего возраста и заподозрить его связь перенесенной НКВИ.

## Список литературы:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Accessed 22 May 2020. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
2. Tong T., Yao X., Lin Z., et al. Similarities and differences between MIS-C and KD: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022; 20(1):112. doi:10.1186/s12969-022-00771-x
3. Kabeerdoss J., Pilania R.K., Karkhele R., Kumar T.S., Danda D., Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021; 41:19–32. doi:10.1007/s00296-020-04749-4
4. Tripathi A.K., Pilania R.K., Bhatt G.C., Atlani M., Kumar A., Malik S. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38(2):357–370. doi:10.1007/s00467-022-05701-3
5. Беседина Е.А., Бад'ян А.С., Пискунова С.Г., Дудникова Э.В., Коваленко В.Н., Инкин А.М. Мультисистемный воспалительный синдром, или Kawasaki-подобный синдром, у детей, ассоциированный с COVID-19. Медицинский вестник Юга России. 2023; 14(2):76–83. DOI:10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83
6. Dhar D., Dey T., Samim M.M., et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19-SISCoV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2022; 91(6):1334–1349. doi:10.1038/s41390-021-01545-z
7. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Константинова Ю.Е., Дондурей Е.А., Конев А.И., Карасев В.В. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. Журнал инфектологии. 2021; 13(1):13–20. doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

## References:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Accessed 22 May 2020. Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
2. Tong T., Yao X., Lin Z., et al. Similarities and differences between MIS-C and KD: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022; 20(1):112. doi:10.1186/s12969-022-00771-x
3. Kabeerdoss J., Pilania R.K., Karkhele R., Kumar T.S., Danda D., Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021; 41:19–32. doi:10.1007/s00296-020-04749-4
4. Tripathi A.K., Pilania R.K., Bhatt G.C., Atlani M., Kumar A., Malik S. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38(2):357–370. doi:10.1007/s00467-022-05701-3
5. Besedina E.A., Bad'jan A.S., Piskunova S.G., Dudnikova Je.V., Kovalenko V.N., Inkin A.M. Multisystem inflammatory syndrome (MIS) or Kawasaki-like syndrome associated with COVID-19. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii.* 2023; 14(2):76–83. DOI:10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83
6. Dhar D., Dey T., Samim M.M., et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19-SISCoV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2022; 91(6):1334–1349. doi:10.1038/s41390-021-01545-z
7. Lobzin Yu.V., Vilnits A.A., Kostik M.M., Bekhtereva M.K., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Babachenko I.V., Ivanov D.O., Alexandrovich Yu.S., Konstantinova Yu.E., Dondurei E.A., Konev A.I., Karasev V.V. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Zhurnal infektologii=Journal Infectology.* 2021; 13(1):13–20. (In Russ.) doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

Статья поступила 21.10.23

**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

# 80 лет на страже здоровья детей (к юбилею становления и развития кафедры детских инфекционных болезней имени профессора С. Д. Носова Ивановской государственной медицинской академии)

БАЛИКИН В. Ф.

Ивановская государственная медицинская академия

В статье представлена история развития кафедры детских инфекционных болезней имени профессора С. Д. Носова Ивановской государственной медицинской академии. Кафедра создана в 1943 году на базе 2-го инфекционного корпуса Первой городской клинической больницы г. Иванова. На протяжении 80 лет коллектив кафедры сохраняет и продолжает научные и педагогические традиции в подготовке квалифицированных кадров для Российского здравоохранения и сохранения здоровья детей.

**Ключевые слова:** кафедра детских инфекционных болезней имени профессора С. Д. Носова, Ивановская государственная медицинская академия, здоровье детей

## 80 years of protecting children's health (to the anniversary of the formation and development of the Department of Children's Infectious Diseases named after Professor S. D. Nosov of the Ivanovo State Medical Academy)

Balikin V. F.

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

The article presents the history of the development of the Department of Children's Infectious Diseases named after Professor S.D. Nosov of the Ivanovo State Medical Academy. The department was created in 1943 on the basis of the 2nd infectious diseases building of the First City Clinical Hospital in Ivanovo. For 80 years, the staff of the department has preserved and continued the scientific and pedagogical traditions in training qualified personnel for Russian healthcare and preserving the health of children.

**Keywords:** Department of Children's Infectious Diseases named after Professor S.D. Nosov, Ivanovo State Medical Academy, children's health

**Для цитирования:** Баликин В.Ф. 80 лет на страже здоровья детей (к юбилею становления и развития кафедры детских инфекционных болезней имени профессора С. Д. Носова Ивановской государственной медицинской академии). Детские инфекции. 2023; 22(4):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-69-72

**For citation:** Balikin V.F. 80 years of protecting children's health (to the anniversary of the formation and development of the Department of Children's Infectious Diseases named after Professor S. D. Nosov of the Ivanovo State Medical Academy). *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(4):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-69-72

### Информация об авторах:

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

Кафедра детских инфекций — единственная кафедра Ивановского государственного медицинского института (ИГМИ)/академии, организованная в разгар Великой Отечественной войны. Кафедра начала функционировать с 14 октября 1943 года на базе 2-го инфекционного корпуса Первой городской клинической больницы (открыта 19 января 1897 года) [1, 2, 3, 4]. Основанием для организации кафедры явился Приказ Наркомздрава СССР о создании в 1943 году в шести медицинских вузах, включая Ивановский государственный медицинский институт, кафедр детских инфекций [5, 6]. В этот период в крупные города с развитой медицинской службой по ладожской «Дороге жизни» из осажденного фашистами Ленинграда были эвакуированы тысячи детей, среди которых свирепствовали острые кишечные инфекции, брюшной тиф, дифтерия, скарлатина, эпидемический паротит, корь, полиомиелит, ветряная оспа и другие детские инфекции [2, 7]. В Иванов-

скую область с осени 1941 г. по июнь 1943 г. были приняты 35 338 эвакуированных детей [8, 9].

Организатором кафедры и ее первым руководителем в течение 16 лет был доктор медицинских наук, профессор Сергей Дмитриевич Носов, в последующем избранный Членом-корреспондентом АМН СССР, получивший почетное звание Заслуженного Деятели науки РСФСР, Лауреата Государственной премии [1, 4, 10]. Организации кафедры всемерно способствовал главный врач — Заслуженный врач РСФСР Л.М. Кибардин. Первыми преподавателями кафедры были опытные практические врачи: Н.А. Быкова, О.И. Лебедева, М.И. Кочергина, в последующем ставшие ассистентами кафедры — З.В. Филичева, М.И. Песикова, Л.П. Воронцова, И.Б. Апполонова (руководила кафедрой в течение 3 лет после отъезда профессора С.Д. Носова в НИИ педиатрии МЗ СССР), многие из которых в дальнейшем работали на кафедре более 45 лет — Т.И. Лебедева (первый клинический ординатор профессора С.Д. Но-

сова), Р.В. Нечаева (доцент, возглавляла кафедру в течение 5 лет), В.В. Мелентьева и др. Все военные годы профессор С.Д. Носов был главным эпидемиологом г. Иванова, руководил в городе борьбой с вспышками брюшного тифа, эпидемиями дифтерии и полиомиелита.

Во время работы на кафедре профессором С.Д. Носовым был написан первый в СССР «Учебник детских инфекционных болезней», вышедший в 1957 году, выдержавший 6 изданий, переведенный на 9 языков мира (английский, испанский, французский, китайский и др.), удостоенный Государственной премии, ставший базовым руководством в подготовке нескольких десятков поколений врачей-педиатров. Под руководством С.Д. Носова в этот период опубликовано более 70 крупных монографий: «Клиника и терапия дифтерийного крупа», «Скарлатина», «Полиомиелит» и др., выполнены две кандидатские диссертации (Р.В. Нечаева, Л.П. Воронцова). С 1946 года профессор С.Д. Носов более 10 лет был деканом педиатрического факультета ИГМИ. Руководитель кафедры, профессор С.Д. Носов был глубоким клиницистом, хорошим эпидемиологом, прекрасным педагогом, творческим и требовательным научным работником, что сочеталось с большой скромностью и интеллигентностью [2, 11]. Им было сформировано научное направление коллектива кафедры и врачей, вытекающее из практических потребностей в области инфекционной патологии детского возраста — изучение патогенеза, клиники и эпидемиологии важнейших инфекционных заболеваний у детей.

Много внимания профессор С.Д. Носов уделял вопросам вакцинопрофилактики, эволюции детских инфекций и деонтологии в научно-исследовательской деятельности врача.

В 1959 году профессор С.Д. Носов по приглашению Министерства здравоохранения переехал Москву в Научно-исследовательский институт педиатрии МЗ СССР, в котором руководил Отделом детских инфекций и почти четверть века был заместителем директора по науке, определяя ведущие научные направления исследований инфекционных заболеваний у детей в Советском Союзе. Работая в Институте педиатрии, Сергей Дмитриевич не прерывал связь с кафедрой и Первой городской клинической больницей, в течение 30 лет периодически навещал родной ВУЗ (последний раз в 1988 году — за год до кончины).

В 2002 году — в год 100-летнего Юбилея Сергея Дмитриевича решением Областного законодательного Собрания при Правительстве Ивановской области кафедре детских инфекционных болезней ИГМА и клинике детских инфекционных болезней Первой городской клинической больницы г. Иванова присвоено почетное имя профессора С.Д. Носова, а во 2-ом корпусе Первой городской клинической больницы установлена мемориальная доска памяти С.Д. Носова.

После отъезда профессора С.Д. Носова в Москву, с 1959 по 1962 годы кафедру возглавляла кандидат медицинских наук Ирина Борисовна Апполонова — высококвалифицированный педагог и специалист.

С 1962 по 1967 год кафедрой заведовала доцент Римма Викторовна Нечаева, ученица профессоров П.В. Сквирского и С.Д. Носова.

С 1967 г. четверть века кафедру возглавлял один из патриархов Alma Mater ИГМА, заслуженный врач Российской Федерации, отличник здравоохранения, доктор медицинских наук, профессор Виктор Михайлович Сухарев. Следует особо подчеркнуть, что В.М. Сухарев трудовую деятельность начал в годы Великой Отечественной войны, когда по решению Минздрава в апреле 1942 года он, староста 4-го курса, отличник учебы, досрочно был призван в действующую армию. Первичную стажировку по инфекционным болезням в течение 5 месяцев он получил в Москве у знаменитого профессора З.В. Ермольевой. Жизненную закалку, накопление практического опыта борьбы с инфекционными заболеваниями В.М. Сухарев получил, выполняя нелегкие обязанности военного эпидемиолога на Северо-Кавказском, Южном, 2 и 3 Украинских фронтах и в Южной группе войск за рубежами нашей страны. 15 июня 1943 года — в период активных боевых действий капитан медицинской службы В.М. Сухарев за противоэпидемическое обеспечение войск на Южном фронте удостоен высокой награды — «Ордена Красной Звезды». В течение 1945—1947 г. находился в рядах вооруженных сил в экспедиционных войсках в Болгарии и Румынии, обеспечивая противоинфекционную защиту войск, прежде всего в борьбе с малярией (на основании этих материалов он защитил кандидатскую диссертацию с грифом ДСП в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины имени Е.И. Марциновского). После демобилизации в 1947 году в звании майора медицинской службы В.М. Сухарев возвращается в родной город Иваново в свой институт и в клинике инфекционных болезней проходит путь от клинического ординатора, ассистента, доцента до профессора, доктора медицинских наук. Его становлению как врача, педагога, научного работника способствовала встреча и работа совместно с замечательными учителями — профессорами П.В. Сквирским и С.Д. Носовым, с которыми он дружил в течении всей жизни.

Профессор В.М. Сухарев — автор 10 монографий, посвященных вирусному гепатиту, эпидемическому паротиту и др., ряда глав в «Руководстве по инфекционным болезням у детей», более 300 научных публикаций. Под руководством профессора В.М. Сухарева выполнено и защищено 8 кандидатских диссертаций, оппонирование 4 докторских диссертаций, сформулирована концепция и начато выполнение докторской диссертации В.Ф. Баликина. Профессор В.М. Сухарев имел очень обширные научные связи с крупнейшими специалистами в области инфектологии — К.В. Буниным (научный консультант по докторской диссертации), Л.В. Громашевским, В.М. Ждановым, В.И. Покровским, Е.П. Шуваловой, К.М. Лобаном, С.Г. Паком и детскими инфекционистами — Н.И. Нисевич, В.В. Ивановой, В.Ф. Учайкиным, И.В. Гользанд. Неслучайно аспирантов для освоения методик профессор В.М. Сухарев направлял в длитель-

ные командировки в НИИ Детских инфекций (В.Е. Караваев, В.Ф. Баликин и др.), а для завершения докторской диссертации В.Ф. Баликин был направлен в клинику академика Н.И. Нисевич к профессору В.Ф. Учайкину [12]. Продолжая традиции профессора С.Д. Носова, профессор В.М. Сухарев стал инициатором преподавания деонтологических проблем в ВУЗе, организатором проведения областных научно-педагогических и врачебных конференций по вопросам деонтологии, им выпущено более двух десятков трудов на эту актуальную тему. Много лет профессор В.М. Сухарев являлся членом Всесоюзной проблемной комиссии по детским инфекциям, членом правления Всероссийского общества инфекционистов, членом редколлегии многих сборников, членом ученого совета ВУЗа; в течении 10 лет был проректором по лечебной работе, 14 лет руководил клинической интернатурой. В 2010 году — в год 90-летнего юбилея профессора В.М. Сухарева решением Ученого Совета академии и Департамента здравоохранения Ивановской области во 2-ом корпусе Первой городской клинической больницы установлена мемориальная доска памяти профессора В.М. Сухарева.

Разработка ведущей проблемы кафедры нашла отражение в диссертационных работах, многочисленных статьях, докладах. Так, в диссертациях В.В. Мелентевой, Р.В. Нечаевой, Н.Н. Гордеева (оппонентом был профессор С.Д. Носов) показаны особенности течения скарлатины в период массового применения антибиотиков, приведшего к изменению тяжести и структуры осложнений при сохранении цикличности течения, что имело исключительно важное значение для диагностики и организации лечения и нашло практическое применение в лечебно-профилактических учреждениях области. В диссертационных работах Г.В. Солнышкиной, Т.М. Аленыной, В.Е. Караваева, А.А. Рябчиковой и в ряде статей В.И. Кирпичева было показано своеобразие клинко-иммунологического профиля при современном течении шигеллеза, сальмонеллеза, энтерококковой инфекции, а также кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной флорой. В кандидатских диссертациях В.Ф. Баликина, И.В. Тезиковой и многочисленных работах В.М. Сухарева, А.И. Живаревой изучены и обобщены данные по сравнительной характеристике вирусного гепатита А и В у детей, особенностям иммунодефицита и его коррекции.

С октября 1990 года в течение двух лет обязанности заведующего кафедрой исполнял доцент Караваев Валерий Евгеньевич, в настоящее время профессор кафедры. В течение 2000—2006 г. В.Е. Караваев являлся деканом педиатрического факультета, а в течение более 10 лет главным внештатным детским инфекционистом города Иванова.

С октября 1992 года до настоящего времени заведующим кафедрой является выпускник педиатрического факультета, ученик профессора В.М. Сухарева и академика В.Ф. Учайкина, профессор Баликин Владимир Федорович. В.Ф. Баликин после окончания ординатуры и аспирантуры, в период с 1989 по 1992 годы

обучался в очной докторантуре на базе ведущей кафедры страны по детским инфекционным болезням в Российском научно-исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова под руководством академика АМН профессора В.Ф. Учайкина, в 1992 г. защитил докторскую диссертацию по проблеме гормональной регуляции иммунного ответа при вирусных гепатитах В, С и Дельта. В течение 15 лет В.Ф. Баликин руководил Научным обществом студентов и молодых ученых академии, с 2006 по 2011 г. был деканом педиатрического факультета, в течение 27 лет является Главным специалистом по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения Ивановской области, являлся членом редакционных советов журналов «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия», «Вопросы современной педиатрии», членом редколлегии журнала «Вестник ИГМА». В настоящее время является членом редколлегии журнала «Детские инфекции». Он соавтор Федеральных Клинических рекомендаций (Протоколов лечения) по инфекционным болезням у детей — по вирусным гепатитам (гепатит А, гепатит В, гепатит С). В.Ф. Баликин является членом Профильной комиссии «Инфекционные болезни у детей» при Министерстве здравоохранения, являлся членом Оргкомитета I—XXI (2002—2022 г.) ежегодного Конгресса детских инфекционистов России (г. Москва).

С момента организации кафедра детских инфекций стала базой подготовки не только студентов-педиатров, но и клинических ординаторов и аспирантов. За период работы на кафедре подготовлено более 45 клинических ординаторов, большинство из которых работают до настоящего времени руководителями клиник, заведующими отделениями и имеют высшую квалификационную категорию.

В последние годы в аспирантуре обучалось 5 очных аспирантов, в том числе целевые (Дагестан), работы которых были посвящены особенностям биоценоза и иммунитета ротоглотки при дифтерии у детей (Е.Н. Копышева), клинко-патогенетическому значению геморегуляторных нарушений и подходов к коррекции при менингококковой инфекции у детей (Ф.К. Сулейманова), острых вирусных гепатитах у детей (О.Р. Варникова), роже (Н.Б. Шеберстова), вирусной нагрузке во взаимосвязи с нарушениями гормонального и иммунного статуса при хронических вирусных гепатитах С и В у детей (Е.Е. Орехова). По результатам исследований получен ряд Патентов на изобретение («Способ прогнозирования затаянного течения вирусных гепатитов у детей»; «Способ оценки степени интоксикации при сальмонеллезе» и др.), 12 удостоверений на рационализаторские предложения по полезным моделям, издано более 40 информационных писем для врачей города и области, которые внедрены в практику лечебных учреждений области, а также изданы методические рекомендации республиканского значения: «Диагностика и лечение различных форм вирусных гепатитов у детей», «НВ-вирусная инфекция у детей», «Дифференциальная диагностика желтух у детей» и др.

За последние годы сотрудники кафедры опубликовали более 200 работ в различных изданиях, включая публикации в иностранных издательствах (Базель, Осло), крупных изданиях для врачей, клинических ординаторов и студентов, «Инфекционные заболевания у детей», «Практикум по детским инфекциям», два издания «Справочника по инфекционным заболеваниям у детей». Совместно с педиатрами и инфекционистами России коллектив кафедры участвовал в написании руководств для врачей: главы в Руководстве по педиатрии (под ред. академика РАН А.А. Баранова), «Клинические лекции по педиатрии» (под ред. академика РАН А.А. Баранова), в Национальной программе по хроническим вирусным гепатитам у детей (под ред. академика РАН А.А. Баранова), в монографии «Хронические вирусные гепатиты у детей». Совместно с сотрудниками кафедры детских инфекций РНИМУ им. Н.И. Пирогова под ред. академика РАН профессора В.Ф. Учайкина выпущены 2 пособия с грифом УМО «Острые и хронические вирусные гепатиты у детей», «Инфекционный менингит у детей». Заведующий кафедрой рецензировал ряд изданий учебников под редакцией академика В.Ф. Учайкина, академика Н.И. Нисевич, профессора О.В. Шамшевой, рекомендованных Учебно-методическим

объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России в качестве главного учебного пособия для обучающихся по специальности Педиатрия, а в последнем — 3-м издании учебника «Инфекционные болезни у детей» (2021) был соавтором одной из глав.

За годы работы установилась тесная связь сотрудников кафедры с работниками практического здравоохранения области, города, Роспотребнадзора, областного Центра гигиены, эпидемиологии и санитарного надзора. В разное время многие сотрудники кафедры были внештатными специалистами областного и городского Управления здравоохранения. Проводятся клинические конференции, городские и областные семинары с врачами, сотрудники кафедры осуществляют плановую и экстренную консультативную помощь врачам отделений и больниц города и области.

Таким образом, отмечая юбилей кафедры, следует подчеркнуть, что кафедра детских инфекций является одной из старейших кафедр в стране, выпускающей кафедрой педиатрического факультета и в течение 80 лет продолжает плодотворные научные и педагогические традиции в благородной деятельности сохранения здоровья детей и подготовки квалифицированных кадров для Российского здравоохранения.

## Список литературы:

1. Ивановская государственная медицинская академия. Страницы истории и современность. Иваново, 2006:383. 2. Сухарев В.М., Вассерман М.Ф. Очерк развития и становления инфекционной службы Первой городской клинической больницы. Иваново, 1996:36.
3. Альпер И.А. Первой городской клинической больнице 100 лет. К столетию Первой городской клинической больницы города Иваново: Сборник научных трудов. Иваново, 1997:3—5.
4. Баликин В.Ф. Становление кафедры детских инфекций и ее вклад в развитие инфекционной службы. К столетию Первой городской клинической больницы города Иваново: Сборник научных трудов. Иваново, 1997:8—11.
5. Лукин В.А. ИГМИ в годы Великой Отечественной войны (1941—1945). В кн. Очерки истории Ивановского государственного медицинского института им. А.С. Бубнова (1930—1995). Иваново, 1997: 237.
6. Приказ Наркомздрава СССР № 234 от 14 мая 1943 г. «Об организации педиатрических кафедр и подготовке детских врачей». Народный комиссариат здравоохранения: Сборник приказов и инструкций Наркомздрава СССР. Нарком. здравоохранения СССР. Москва, Ленинград: Медгиз, 1941—1944.
7. Кибардин Л.М. Полвека. Ярославль, 1967:159.
8. Дети блокадного Ленинграда на Ивановской земле. Государственный архив Ивановской области. Рабочий край. № 17. 31.01.2014.
9. Балдин К.Е., Семенов А.М. Иваново в годы Великой Отечественной войны. В кн. Иваново-Вознесенск. Из прошлого в будущее. Иваново, 2011:247.
10. Баликин В.Ф., Аверин В.А. Золотые имена Ивановской государственной медицинской академии. К 100-летию профессора Сухарева Виктора Михайловича. Иваново, 2002:177.
11. Ладодо К.С. Воспоминания о Сергее Дмитриевиче Носове. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(6):176.
12. 70-лет Кафедры детских инфекционных болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Москва: Детские инфекции, 2022: 38—43.

## References:

1. Ivanovo State Medical Academy. Pages of history and modernity. Ivanovo, 2006:383. 2. Sukharev V.M., Wasserman M.F. Essay on the development and establishment of the infectious disease service of the First City Clinical Hospital. Ivanovo, 1996:36.
3. Alper I.A. The first city clinical hospital is 100 years old. To the centenary of the First City Clinical Hospital of the city of Ivanovo: Collection of scientific papers. Ivanovo, 1997:3—5.
4. Balikin V.F. Formation of the Department of Pediatric Infections and its contribution to the development of infectious diseases service. To the centenary of the First City Clinical Hospital of the city of Ivanovo: Collection of scientific papers. Ivanovo, 1997:8—11.
5. Lukin V.A. IGMI during the Great Patriotic War (1941—1945). In the book. Essays on the history of the Ivanovo State Medical Institute named after. A.S. Bubnova (1930—1995). Ivanovo, 1997:237.
6. Order of the People's Commissariat of Health of the USSR No. 234 of May 14, 1943 «On the organization of pediatric departments and the training of pediatric doctors.» People's Commissariat of Health: Collection of orders and instructions of the People's Commissariat of Health of the USSR. People's Commissar. health care of the USSR. Moscow, Leningrad: Medgiz, 1941—1944.
7. Kibardin L.M. Half a century. Yaroslavl, 1967:159.
8. Children of besieged Leningrad on Ivanovo land. State Archive of the Ivanovo Region. Working edge. No. 17. 01.31.2014.
9. Baldin K.E., Semenov A.M. Ivanovo during the Great Patriotic War. In the book. Ivanovo-Voznesensk. From the past to the future. Ivanovo, 2011:247.
10. Balikin V.F., Averin V.A. Golden names of Ivanovo State Medical Academy. To the 100th anniversary of Professor Viktor Mikhailovich Sukharev. Ivanovo, 2002:177.
11. Ladodo K.S. Memories of Sergei Dmitrievich Nosov. Issues of modern pediatrics. 2008; 7(6):176.
12. 70th anniversary of the Department of Children's Infectious Diseases of the Pediatric Faculty of the Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogov. Moscow: Children's infections, 2022:38—43.

Статья поступила 05.11.23

**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