



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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Адрес редакции: 123317, Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9, 6 корпус, 5 и/о, кафедра инфекционных болезней у детей РНИМУ. Редакция журнала «Детские инфекции».

Тел./факс +7(499) 256-60-26 detinf.elpub.ru

E-mail: ci-journal@mail.ru; ch-infection@mail.ru

Журнал «Детские инфекции» зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Регистрационный номер ПИ № 77-7285 от 19.02.2001 г.

Журнал «Детские инфекции» является рецензируемым изданием и внесен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по специальностям:

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

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

Подписано в печать 12.03.2024 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Горбунов С. Г., Бицужева А. В. COVID-19 у детей с бронхиальной астмой: аспекты коморбидности 5
- Попова О. П., Трушакова С. В., Федорова И. М., Котелева С. И., Бунин С. В., Швецова Ю. В.,
Вартанян Р. В., Любезнова И. Г. Метапневмовирусная инфекция у детей
в современных условиях: клинико-иммунологические параллели 12
- Ковалева О. В., Литяева Л. А., Жиленкова О. Г. Роль кишечной микробиоты
в развитии дисфункции желчевыводящей системы у детей 18

Вопросы терапии

- Бочкова Л. Г., Эйберман А. С., Черненко Ю. В. Эффективность метаболической терапии
в комплексном лечении некротизирующего энтероколита у новорожденных 25

В помощь практическому врачу

- Чернова Т.М., Иванов Д.О., Ведута О.И., Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Павлова Е.Б.,
Базунова И.Ю., Жеребцова А.А. Паразитарные инвазии у детей в мегаполисе 29

Обзор литературы

- Думова С. В., Саркисян Е. А., Чугунова О. Л., Прохоров И. Д., Николаева М. И., Глоба М. Р.,
Нам Д. И., Журавлева И. В., Шумилов П. В. Неиммунная водянка плода: этиология, патогенез,
особенности диагностики и лечения у плода и новорожденного. 35
- Чуелов С. Б., Россина А. Л. Спарганоз 44

Случай из практики

- Егорова Н. Ю., Молочкова О. В., Рахалина А. А., Романова Ю. В., Белянина А. С., Адамова Д. А.
Множественные осложнения раневой инфекции смешанной этиологии: клинический случай 49
- Комарова А. А., Саркисян Е. А., Хохлова А. П., Поляк Е. А., Вершинникова В. А., Балтаева К. Р.,
Канцерова Д. Р., Миронова В. А., Макарова Л. М., Белая А. Л., Атапина А. Е., Любезнова И. Г.
Тяжелые формы наследственного сфероцитоза у детей
с врожденной активной цитомегаловирусной инфекцией 55
- Молочкова О.В., Орехова С.Б., Овечкин Р.В., Вышлова В.С., Глухова В.В., Ковалёв О.Б.,
Егорова Н.Ю., Чашухина А.Б., Масыкин В.А., Егорова Е.П., Сахарова А.А., Охтяркина А.Г.
Случай гемолитико-уремического синдрома, развившегося у ребенка 5 лет
при острой кишечной инфекции с гемоколитом 62

Материалы конгресса

- Резолюция XXII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием
«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»
К 85-летию академика Василия Федоровича Учайкина 68
- Памяти Новокшонов А. А. 72



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

Editorial address: 123317, Moscow, Shmitovskiy proezd, 29, CMCH № 9, Building 6

Department of Infectious Diseases in Children. Editorial Board «Children Infections»

Tel. / Fax +7(499) 256-60-26 detinf.elpub.ru

E-mail: ci-journal@mail.ru; ch-infection@mail.ru

Journal «Children Infections» is registered in the Ministry of Russian Federation for Press, Broadcasting and Mass Communications. Registration number ПИ № 77-7285 from 19.02.2001

Signed in print 12.03.2024

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- Gorbunov S. G., Bitsueva A. V. COVID-19 in children with bronchial asthma: aspects of comorbidity 5
- Popova O. P., Trushakova S. V., Fedorova I. M., Koteleva S. I., Bunin S. V., Shvetsova Ju. V.,
Vartyanyan R. V., Lyubeznova I. G. Metapneumovirus infection in children in modern conditions:
clinical and immunological parallels 12
- Kovaleva O. V., Lityaeva L. A., Zhilenkova O. G. The role of intestinal microbiota in the development of dysfunction
of the biliary system in children 18

PROBLEMS OF THERAPY

- Bochkova L. G., Eiberman A. S., Chernenkov Y. V. Efficacy of Metabolic Therapy in the Complex Treatment
of Necrotizing Enterocolitis in Newborns 25

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- Chernova T. M., Ivanov D. O., Veduta O. I., Timchenko V. N., Barakina E. V., Pavlova E. B.,
Bazunova I. Yu., Zherebtsova A. A. Parasitic infestations in children in a metropolis 29

REVIEW OF THE LITERATURE

- Dumova S. V., Sargsyan H. A., Chugunova O. L., Prokhorov I. D., Nikolaeva M. I., Globa M. R.,
Nam D. I., Zhuravleva I. V., Shumilov P. V. Non-immune hydrops fetalis: etiology, pathogenesis,
features of diagnosis and treatment in the fetus and newborn 35
- Chuelov S. B., Rossina A. L. Sparganosis 44

CASE REPORT

- Egorova N. Yu., Molochkova O. V., Rakhalina A. A., Romanova Yu. V., Belyanina A. S., Adamova D. A.
Multiple complications of wound infection of mixed etiology: clinical case 49
- Komarova A. A., Sarkisyan H. A., Khokhlova A. P., Polyak E. A., Vershinnikova V. A., Baltaeva K. R., Kantserova D. R.,
Mironova V. A., Makarova L. M., Belaya A. L., Atapina A. E., Lyubeznova I. G.
Severe forms of hereditary spherocytosis in children with congenital active cytomegalovirus infection 55
- Molochkova O. V., Orekhova S. B., Ovechkin R. V., Vyshlova V. S., Glukhova V. V., Kovalev O. B., Egorova N. Yu.,
Chashchukhina A. B., Masyakin V. A., Egorova E. P., Sakharova A. A., Okhtyarkina A. G. I.
A case of hemolytic-uremic syndrome that developed in a 5-year-old child
due to acute intestinal infection with hemocolitis 62



COVID-19 у детей с бронхиальной астмой: аспекты коморбидности

ГОРБУНОВ С. Г.^{1,2}, БИЦУЕВА А. В.²

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

²ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», Москва, Россия

До настоящего времени нет единого взгляда на то, как протекает COVID-19 у детей, страдающих бронхиальной астмой. При этом бронхиальная астма наблюдается у 14% детей в популяции и их количество продолжает увеличиваться. COVID-19, несмотря на завершение пандемии, также остается одной из часто встречающихся инфекций, в связи с чем представляют интерес особенности его течения у коморбидных пациентов детского возраста.

Цель: определение особенностей клинического течения, данных лабораторного и инструментального обследования и анализ эффективности проводимого лечения COVID-19 у детей с бронхиальной астмой. **Материалы и методы:** под наблюдением находились 25 детей с COVID-19, страдавших бронхиальной астмой (группа наблюдения), и 25 детей с этой инфекцией без астмы (группа сравнения). Всем пациентам проводилось обследование согласно действующим нормативным документам по COVID-19 с последующей статистической обработкой результатов. **Результаты:** у коморбидных пациентов чаще и дольше наблюдались кашель и одышка. Вирусное поражение легких с развитием дыхательной недостаточности I-й степени в большей степени было свойственно детям с бронхиальной астмой. В этой группе отмечалась более выраженная склонность к гиперкоагуляции и системному воспалительному ответу относительно пациентов группы сравнения. При этом на фоне адекватного лечения, оказавшегося достоверно более длительным по всем видам проводимой терапии, за исключением антикоагулянтной, показатели коагулограммы и уровень белков острой фазы воспаления в динамике нормализовывались в обеих наблюдаемых группах. В итоге пациенты с COVID-19 и бронхиальной астмой провели в стационаре достоверно большее время, чем дети, не страдавшие в анамнезе бронхиальной астмой.

Заключение: COVID-19 у детей с бронхиальной астмой протекал тяжелее по сравнению с теми, кто не страдал бронхиальной астмой. Клинически превалировали кашель и одышка — симптомы, характерные для обоих заболеваний, однако типичных обострений астмы в этой группе не отмечалось.

Ключевые слова: COVID-19, бронхиальная астма, коморбидность, дети

COVID-19 in children with bronchial asthma: aspects of comorbidity

Gorbunov S. G.^{1,2}, Bitsueva A. V.²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

²Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russia

Relevance: to date, there is no single view on how COVID-19 proceeds in children with bronchial asthma. At the same time, bronchial asthma is observed in 14% of children in the population and their number continues to increase. COVID-19, despite the end of the pandemic, also remains one of the most common infections, and therefore the features of its course in comorbid children are of interest. **Objective:** to determine the features of the clinical course, laboratory and instrumental examination data, and to analyze the effectiveness of COVID-19 treatment in children with bronchial asthma. **Materials and methods:** 25 children with COVID-19 who suffered from bronchial asthma (observation group) and 25 children with this infection without asthma (comparison group) were monitored. All patients were examined in accordance with the current regulatory documents on COVID-19, followed by statistical processing of the results. **Results:** cough and shortness of breath were observed more often and longer in comorbid patients. Viral lung damage with the development of mild respiratory failure was more common in children with bronchial asthma. In this group, there was a more pronounced tendency to hypercoagulation and systemic inflammatory response relative to patients in the comparison group. At the same time, against the background of adequate treatment, which turned out to be significantly longer in all types of therapy, with the exception of anticoagulant, coagulogram parameters and protein levels of the acute phase of inflammation in the dynamics normalized in both observed groups. As a result, patients with COVID-19 and bronchial asthma spent significantly longer in hospital than children who did not have a anamnesis of bronchial asthma.

Conclusion: COVID-19 in children with bronchial asthma was somewhat more severe compared to those who did not suffer from bronchial asthma. Cough and shortness of breath were clinically prevalent, symptoms characteristic of both diseases, but there were no typical exacerbations of asthma in this group.

Keywords: COVID-19, bronchial asthma, comorbidity, children

Для цитирования: Горбунов С.Г., Бичуева А.В. COVID-19 у детей с бронхиальной астмой: аспекты коморбидности. Детские инфекции. 2024; 23(1): 5-11. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-5-11

For citation: Gorbunov S.G., Bitsueva A.V. COVID-19 in children with bronchial asthma: aspects of comorbidity. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1): 5-11. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-5-11

Информация об авторах:

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

Бичуева Аида Владимировна (Bitsueva A.), научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области»; bitsuevaaida@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1505-0890>

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 продолжает оставаться актуальной для здравоохранения практически всех стран мира, не исключая и Российскую Федерацию [1]. Несмотря на то, что дети и подростки в меньшей степени вовлекаются в эпидемический процесс и переносят заболевание обычно легче по сравнению

с взрослыми [2, 3, 4], у отдельных их категорий могут наблюдаться особенности COVID-19, которые требуют более пристального внимания. К таким группам можно отнести коморбидных пациентов, страдающих бронхиальной астмой, что до настоящего времени недостаточно отражено в медицинской литературе [5, 6].

Бронхиальная астма является наиболее распространенным хроническим заболеванием респираторного тракта у детей. В мире около 300 млн человек (4,3%) страдают бронхиальной астмой. Среди детей 14% имеют это заболевание [7]. Провоцировать обострения бронхиальной астмы могут физическая активность, употребление в пищу продуктов — либераторов гистамина, контакт с домашней пылью, шерстью животных и другими респираторными аллергенами, психогенные факторы, но наиболее часто в этом качестве выступают инфекции дыхательных путей (80—87,9% случаев), а именно вирусы, в том числе и коронавирусы [8, 9, 10].

В начале пандемии COVID-19 бронхиальная астма была признана коморбидной патологией, повышающей риск госпитализации и летального исхода у взрослых пациентов. В последующем астму идентифицировали как сопутствующее заболевание, которое увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 (лечение в ОРИТ, перевод на ИВЛ, летальный исход) у госпитализированных детей [11, 12]. Несмотря на сообщения о летальных случаях среди детей с бронхиальной астмой и COVID-19, считалось, что это обусловлено сложными сопутствующими заболеваниями, а не только наличием астмы как единственной коморбидной патологии [11].

Однако по мере накопления большего количества данных исследователи в разных странах убедились в том, что бронхиальная астма не является фактором риска повышенной заболеваемости, неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у детей [12, 13, 14, 15, 16]. При этом данные о частоте инфицирования детей с бронхиальной астмой вирусом SARS-CoV-2, частоте госпитализации, тяжести клинического течения у них COVID-19 относительно пациентов с этой инфекцией без астмы являются неоднозначными [10, 11].

Так исследования, проведенные в Шотландии и США, продемонстрировали, что дети с бронхиальной астмой чаще госпитализировались по поводу COVID-19, чем некоморбидные пациенты, особенно в случаях, когда регистрировались варианты α и δ вируса SARS-CoV-2 [11]. У детей с бронхиальной астмой наблюдается дисбаланс Th1/Th2 клеток и концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. При этом длительное применение ингаляционных глюкокортикостероидов может снизить содержание интерлейкина-2, ослабить пролиферацию Т-клеток и способность к фагоцитозу. Эти изменения в иммунитете увеличивают риск заражения вирусными инфекциями. Также известно, что пациенты с астмой имеют больший риск серьезных исходов при острых респираторных инфекциях (ОРИ) по сравнению с пациентами без астмы [17, 18].

Однако в работах китайских авторов не отмечалось существенных различий в частоте инфицированности, тяжести течения и лабораторных, в том числе иммунологических показателях, при COVID-19 у детей с астмой и без нее [14]. Неадекватный противовирусный иммунный ответ у пациентов с бронхиальной астмой теоретически может способствовать повышенной восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2, но на практике это зачастую не так [19, 20]. При этом нет никаких свидетельств нарушения иммунного ответа у детей и молодых взрослых, перенесших COVID-19, при лечении астмы

биологическими препаратами [10]. В настоящее время предпринимаются попытки объяснить сложившуюся на первый взгляд парадоксальную ситуацию с использованием патогенетического подхода [21].

Вирус SARS-CoV-2 очевидно воздействует на детей, страдающих бронхиальной астмой, по-другому, чем на взрослых с этим заболеванием, что подтверждается британскими исследованиями, продемонстрировавшими худшие исходы у взрослых пациентов с COVID-19 на фоне тяжелой астмы, чего не отмечалось у детей. Потенциальный ответ на разницу в степени тяжести у взрослых и детей, страдающих астмой, может заключаться в астматическом фенотипе. Заболеваемость аллергической астмой достигает максимума в раннем детстве и неуклонно снижается с возрастом. Неаллергическая астма имеет низкую распространенность в детском возрасте и достигает пика в позднем взрослом возрасте [22].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 поражает легкие, как и другие органы и ткани организма, благодаря взаимодействию с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), чему способствует клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2), связывающая вирус с АПФ2 за счет активации его S-протеина [22]. Недавние исследования подтверждают, что аллергическая сенсibilизация обратно пропорциональна экспрессии АПФ2. Атопический паттерн Th2 гипотетически может быть защитным фактором при тяжелом COVID-19 у детей с бронхиальной астмой. Кроме того, эозинофилы (конечный продукт действия интерлейкина-5 на костный мозг), по-видимому, играют определенную роль в ослаблении бремени COVID-19 при астме [22], что подтверждается достоверным различием их количества у взрослых без этого заболевания в сравнении с людьми, страдающими бронхиальной астмой [23]. О защитной роли эозинофилов и интерферона- α в отношении COVID-19 у пациентов с бронхиальной астмой сообщается и в работах других авторов [6, 21].

Другим возможным объяснением того, почему фенотип атопической бронхиальной астмы защищает от COVID-19, могут быть препараты, используемые для ее лечения, а именно глюкокортикостероиды. На большой когорте пациентов было показано снижение экспрессии АПФ2 и ТСП2 в клетках мокроты под влиянием ингаляционных глюкокортикостероидов [21, 22, 24]. Также установлено подавление выработки провоспалительных интерлейкинов β и δ будесонидом *in vitro* [22]. Как известно, именно интерлейкин- β является маркером неблагоприятных исходов в случаях тяжелой пневмонии при COVID-19.

Исходя из перечисленных выше фактов, **целью** настоящего исследования явилось определение особенностей клинического течения, данных лабораторного и инструментального обследования и анализ эффективности проводимого лечения COVID-19 у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением за период 2020—2022 гг. в детском отделении ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №2» Минздрава Московской об-

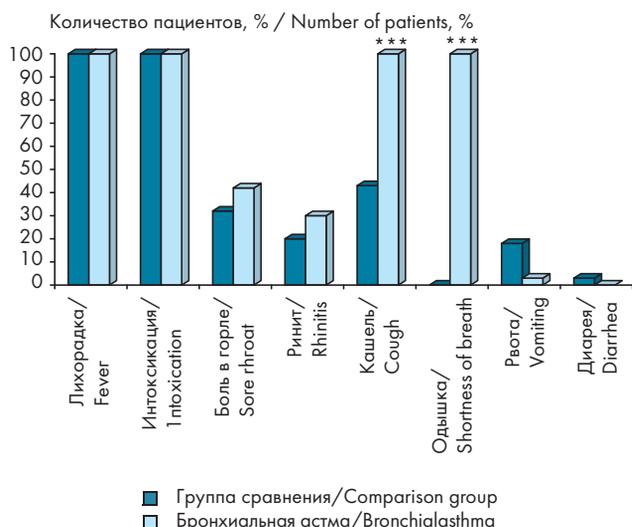


Рисунок 1. Частота развития основных клинических симптомов COVID-19

*** — $p < 0,001$ по критерию χ^2 к группе сравнения

Figure 1. The incidence of the main clinical symptoms of COVID-19

*** — $p < 0,001$ according to criterion χ^2 to the comparison group

ласти находилось 25 детей с COVID-19, страдавших бронхиальной астмой (группа наблюдения), и 25 детей с этой инфекцией без астмы (группа сравнения). В обеих группах дети были сопоставимы по возрасту (3–17 лет, в среднем $11,4 \pm 4,0$ лет) и по полу (мальчиков — 48%, девочек — 52%). Все пациенты госпитализировались в среднем на 4-й день от начала болезни. В обеих группах контакт с больным ОРВИ имели 56% детей.

Всем пациентам проводилось общеклиническое физикальное обследование, выполнялись лабораторные исследования (ПЦР-анализ мазков из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, анализ крови на белки острой фазы воспаления), инструментальные исследования (пульсоксиметрия, КТ орга-

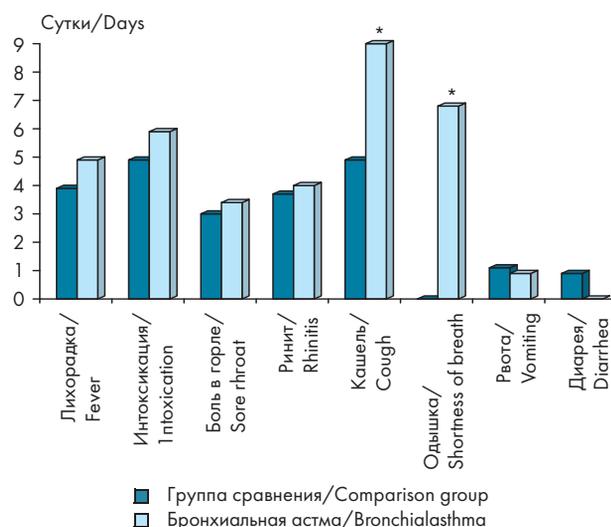


Рисунок 2. Длительность основных клинических симптомов COVID-19

* — $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни к группе сравнения

Figure 2. Duration of the main clinical symptoms of COVID-19

* — $p < 0,05$ according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group

нов грудной клетки, ЭКГ), по показаниям — консультации различных специалистов.

Количественные признаки выражали в виде среднего значения показателей (M) и стандартной ошибки (m). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 для связанных и независимых выборок с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни и теста независимости по критерию χ^2 . Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В обеих группах у всех детей отмечались лихорадка и интоксикация, боли в горле и явления ринита — у 24–44%, рвота и диарея — у 4–20%. Достоверно чаще у пациентов с бронхиальной астмой

Таблица 1. Динамика клинического анализа крови у детей с COVID-19

Table 1. Dynamics of clinical blood analysis in children with COVID-19

Показатель / Indicator	Группа сравнения / Comparison group, n = 25		Бронхиальная астма / Bronchial asthma, n = 25	
	При поступлении / Upon admission	При выписке / At discharge	При поступлении / Upon admission	При выписке / At discharge
Эритроциты, $10^{12}/л$ / Erythrocytes, $10^{12}/l$	$5,2 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,6$
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	$135,0 \pm 13,0$	$137,0 \pm 16,0$	$132,0 \pm 9,0$	$136,0 \pm 13,0$
Тромбоциты, $10^9/л$ / Platelets, $10^9/l$	$242,0 \pm 55,0$	$263,0 \pm 54,0$	$266,0 \pm 113,0$	$292,0 \pm 81,0$
Лейкоциты, $10^9/л$ / Leukocytes, $10^9/l$	$6,9 \pm 2,9$	$7,0 \pm 4,3$	$7,9 \pm 2,7$	$8,1 \pm 2,5$
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	$58,2 \pm 16,6$	$50,4 \pm 15,3$	$62,3 \pm 15,6$	$53,7 \pm 13,0$
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	$35,1 \pm 16,2$	$40,9 \pm 14,5$	$31,1 \pm 13,9$	$39,1 \pm 12,3$
Моноциты, % / Monocytes, %	$6,9 \pm 3,0$	$8,4 \pm 2,9$	$6,5 \pm 3,0$	$7,2 \pm 1,7$

достоверных различий нет

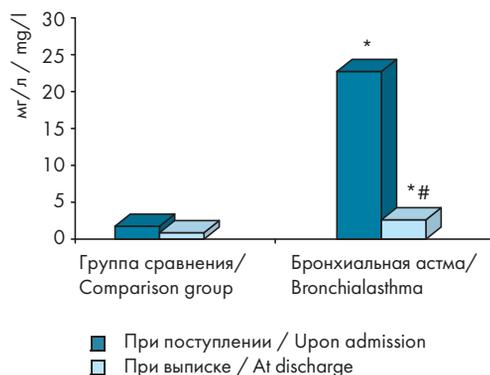


Рисунок 3. Динамика уровня С-реактивного белка в крови
* — $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни к группе сравнения,
— $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни к группе детей с бронхиальной астмой при поступлении
Figure 3. Dynamics of the level of C-reactive protein in the blood
* — $p < 0,001$ according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group,
— $p < 0,001$ according to the Mann-Whitney criterion for the group of children with bronchial asthma upon admission

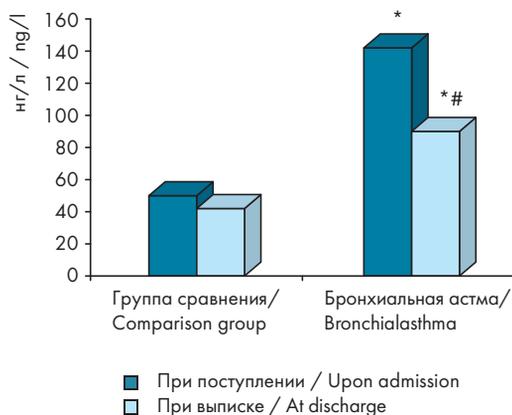


Рисунок 4. Динамика уровня ферритина в крови
* — $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни к группе сравнения,
— $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни к группе детей с бронхиальной астмой при поступлении
Figure 4. Dynamics of ferritin levels in the blood
* — $p < 0,001$ according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group,
— $p < 0,001$ according to the Mann-Whitney criterion for the group of children with bronchial asthma upon admission

наблюдались такие симптомы поражения респираторного тракта, как кашель и одышка (рис. 1). При этом в данной группе характер кашля был в основном сухим и частым, тогда как в группе сравнения кашель чаще всего был малопродуктивным и редким. Одышка отмечалась только у детей с бронхиальной астмой, из них лёгкая экспираторная у 4%, умеренно выраженная смешанного характера — у 36% и выраженная экспираторная — у 60%.

Длительность лихорадки, интоксикации, катаральных явлений и симптомов поражения ЖКТ оказалась примерно одинаковой в обеих группах (рис. 2). Про-

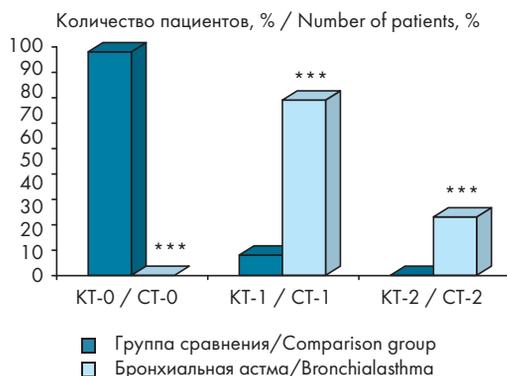


Рисунок 5. Степень поражения легких по данным компьютерной томографии
*** — $p < 0,001$ по критерию χ^2 к группе сравнения
Figure 5. The degree of lung damage according to computed tomography
*** — $p < 0,001$ according to criterion χ^2 to the comparison group

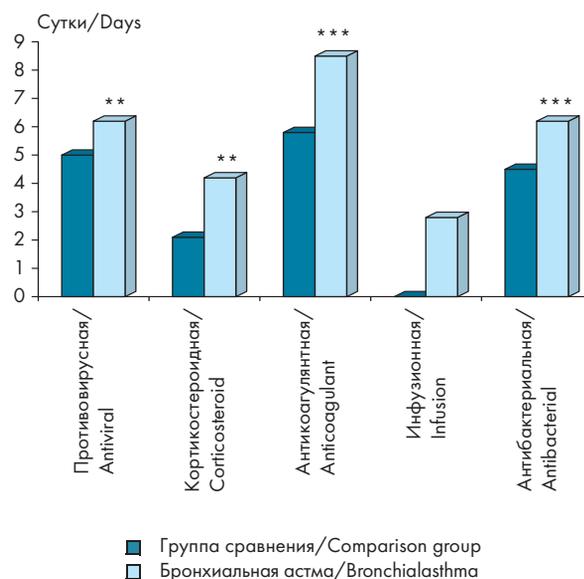


Рисунок 6. Длительность различных видов терапии COVID-19
** — $p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни к группе сравнения,
*** — $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни к группе сравнения
Figure 6. The duration of various types of COVID-19 therapy
** — $p < 0,01$ according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group,
*** — $p < 0,001$ according to the Mann-Whitney criterion for the comparison group

должительность кашля была достоверно (в 1,8 раз) больше у детей с бронхиальной астмой относительно группы сравнения. Одышка у них наблюдалась также достоверно дольше, поскольку оказалась характерна только для этой группы.

В клиническом анализе крови отклонений от нормы и достоверных различий между группами как при поступлении в стационар, так и в динамике не отмечалось (табл. 1). Основные показатели биохимического анализа крови не выходили за пределы нормы у детей в обеих группах как при поступлении, так и при выписке, достоверных различий между ними не наблюдалось. По данным коагулограммы у пациентов с бронхиальной аст-

Таблица 2. Динамика биохимического анализа крови и коагулограммы у детей с COVID-19
Table 2. Dynamics of biochemical blood analysis and coagulogram in children with COVID-19

Показатель / Indicator	Группа сравнения / Comparison group, n = 25		Бронхиальная астма / Bronchial asthma, n = 25	
	При поступлении / Upon admission	При выписке / At discharge	При поступлении / Upon admission	При выписке / At discharge
Глюкоза, моль/л / Glucose, mmol/l	4,6 ± 0,6	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,6
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / Alaninaminotransferase, U/l	18,9 ± 12,4	17,7 ± 8,5	16,8 ± 7,6	22,6 ± 9,7
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л / Aspartataminotransferase, U/l	30,6 ± 11,2	24,7 ± 5,3	30,2 ± 19,2	34,5 ± 25,4
Д-димер, мг/л / D-dimer, mg/l	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	1,1 ± 1,1*	0,5 ± 0,2#
АЧТВ, секунды / АPTT, seconds	31,4 ± 4,3	33,1 ± 2,9	29,2 ± 4,3	32,9 ± 4,3
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	3,7 ± 1,2	3,2 ± 0,4	3,6 ± 0,7	3,2 ± 0,4

* — $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни к группе сравнения,

— $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни к группе детей с бронхиальной астмой при поступлении

мой исходно отмечалось достоверное повышение уровня Д-димера относительно группы сравнения, что свидетельствовало о склонности к тромбообразованию. При выписке из стационара этот показатель нормализовывался, на фоне адекватной проводимой антикоагулянтной терапии (табл. 2).

У пациентов с бронхиальной астмой как при госпитализации, так и при выписке отмечался достоверно более высокий уровень СРБ и ферритина, хотя в динамике они уже не превышали нормальных значений, что свидетельствовало об эффективности проводимой противовоспалительной терапии. В группе сравнения содержание белков острой фазы воспаления оставалось в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3, 4).

Поражение легких по данным КТ-исследования у пациентов с бронхиальной астмой при COVID-19 наблюдалось достоверно чаще, чем в группе сравнения (рис. 5), — 88,06,5% против 8,0 ± 5,4% ($p < 0,001$ по критерию χ^2). При этом КТ-0 не регистрировалась в группе детей с бронхиальной астмой вообще, а КТ-1 определялась у них чаще относительно группы сравнения (72,4% против 8%), КТ-2 встречалась только у пациентов с бронхиальной астмой (все различия достоверны).

По данным пульсоксиметрии минимальная SpO_2 у детей с бронхиальной астмой была ниже нормы и составила $93 \pm 1\%$, что свидетельствовало о развитии дыхательной недостаточности (ДН) I-й степени; в группе сравнения этот показатель соответствовал норме и был равен в среднем $98 \pm 1\%$ ($p < 0,05$ по критерию χ^2).

Нарушения на ЭКГ (в основном в виде синусовой аритмии, экстрасистолии, миграции водителя ритма, нарушений реполяризации желудочков и неполной блокады ножек пучка Гиса) наблюдались несколько чаще в группе пациентов с ожирением ($68,0 \pm 9,3\%$) по сравнению с контрольной группой ($48,0 \pm 10,0\%$), но эти различия не были достоверны.

Детям с бронхиальной астмой потребовалось достоверно более длительное лечение COVID-19 относительно группы сравнения по всем видам проводимой им те-

рапии, кроме антикоагулянтной (рис. 6). В результате эти пациенты провели в стационаре достоверно большее количество койко-дней — $9,1 \pm 0,6$ против $5,3 \pm 0,2$ ($p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни).

В целом полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами, полученными другими авторами. Так египетские ученые наблюдали 30 детей с COVID-19, страдающих астмой (9 мальчиков и 21 девочка со средним возрастом 9 лет), и 32 ребенка с этой инфекцией без астмы (18 мальчиков и 14 девочек со средним возрастом 9,5 лет). Клинические проявления COVID-19 были сопоставимы между двумя группами, за исключением хрипов, которые чаще встречались как проявление этого заболевания у детей с бронхиальной астмой ($p = 0,001$). Мультисистемный воспалительный синдром (МСВС) диагностирован у 1 пациента с бронхиальной астмой и 3 детей без нее. В группе коморбидных пациентов достоверно чаще отмечалось повышение в крови уровня ферритина, ЛДГ и Д-димера по сравнению с теми, кто не страдал астмой. Тяжесть и исход COVID-19, а также длительность госпитализации в обеих группах существенно не различались [5].

В Саудовской Аравии из 60 детей (58% мальчиков и 42% девочек) 2–12 лет (средний возраст 5 лет), госпитализированных по поводу бронхиальной астмы, у 10 (16,7%) был диагностирован COVID-19. Наиболее частыми симптомами заболевания были кашель, одышка и снижение SpO_2 . Тяжелая форма бронхиальной астмы и длительность ее более 5-ти лет достоверно чаще встречались у коморбидных пациентов по сравнению с детьми без COVID-19 (60% против 40%). Общее количество дней госпитализации как в отделении интенсивной терапии, так и в педиатрическом отделении общего профиля не отличалось между двумя группами. У всех пациентов исход заболевания был благоприятным [8]. В другом исследовании, проведенном также в Саудовской Аравии, установлено, что основной причиной госпитализации коморбидных пациентов явилось развитие пневмонии с последующим гастроэнтеритом, а не обострение астмы [23].

Турецкими специалистами описан редкий для этой страны случай COVID-19 у 16-летнего подростка, страдающего в течение 5-ти лет аллергической бронхиальной астмой. У него отмечалась обычная для COVID-19 клиническая симптоматика и лабораторные изменения, при КТ легких наблюдалась картина их вирусного поражения. В течение 5-ти дней пациент получал фавипиравир с положительным эффектом. Он был выписан из стационара через 1 неделю, не предъявляя жалоб и с нормальными лабораторными показателями [15]. Исследование, проведенное в США, показало, что у детей в течение 6 месяцев после перенесенного COVID-19 контроль за бронхиальной астмой ухудшается [16].

Учеными из Узбекистана наблюдались 27 детей с бронхиальной астмой и COVID-19 в 1-й Зангиатинской инфекционной больнице г. Ташкента и 56 коморбидных детей 8–16 лет, наблюдавшихся амбулаторно, а также 44 ребёнка с COVID-19 без астмы. Установлено, что новая коронавирусная инфекция, протекавшая на фоне бронхиальной астмы, характеризовалась подострым началом с субфебрилитетом у 56,6%, достоверно более частым сухим навязчивым кашлем у 75,9% по сравнению с пациентами без астмы, что обусловлено гиперреактивностью респираторного тракта (особенно при сочетании с аллергическим ринитом), затруднением носового дыхания у 73,3%, ринореей со слизистыми или слизисто-серозными выделениями у 69,3%, а также хихиканием у 38,6%. Аносмия в обеих группах наблюдалась в 55 случаев. Одышка и хрипы в легких отмечались у 17,3% коморбидных пациентов, поражение ЖКТ — у 5,3%, ДН I-й степени — только у 2-х детей [13, 25, 26, 27].

Отечественными специалистами был проведен онлайн-опрос с использованием электронной формы родителей 83 детей 7–17 лет, из которых 49 страдали бронхиальной астмой и у 25 это заболевание не диагностировано. Установлено, что среди пациентов с астмой перенесли COVID-19 45% (в группе сравнения — 32%), при этом легкое течение инфекции отмечалось у 80%, а среднетяжелое — у 20% коморбидных детей (в группе сравнения 62% и 37% соответственно). Фебрильная лихорадка наблюдалась у 40%, аносмия — у 35% детей с COVID-19 и бронхиальной астмой (в

группе сравнения 33% и 14% соответственно). SpO₂ в группе коморбидных пациентов находилось в пределах 94–98%, а в группе детей без астмы — 98–99%. В обеих группах ни один пациент не был госпитализирован [28].

В исследовании, выполненном под руководством профессора Н.А. Геппе (2021 г.), было проведено анкетирование 500 детей с бронхиальной астмой, госпитализированных в пульмонологическое отделение Университетской ДКБ Сеченовского университета, из которых 15 (3%) переболели COVID-19. Также проанализирована клиническая картина этой инфекции у 75 пациентов с бронхиальной астмой и 53 детей без нее, наблюдавшихся амбулаторно в ГБУЗ «Пульмонологический санаторий № 15 ДЗМ». Оказалось, что у пациентов в основном отмечались симптомы, характерные как для COVID-19, так и для бронхиальной астмы: сухой кашель, одышка, лихорадка. Установлено, что новая коронавирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой протекала в лёгкой форме [12].

Заключение

В проведенном нами исследовании COVID-19 у детей с бронхиальной астмой протекал несколько тяжелее по сравнению с теми, кто не страдал бронхиальной астмой. У коморбидных пациентов чаще и дольше наблюдались кашель и одышка — симптомы, характерные для обоих заболеваний, однако типичных обострений астмы в этой группе не отмечалось. Вирусное поражение легких с развитием ДН I-й степени в большей степени было свойственно детям с бронхиальной астмой. В группе детей, страдавших бронхиальной астмой, отмечалась более выраженная склонность к гиперкоагуляции и системному воспалительному ответу относительно пациентов группы сравнения. При этом на фоне адекватного лечения, оказавшегося достоверно более длительным по всем видам проводимой терапии за исключением антикоагулянтной, показатели коагулограммы и уровень белков острой фазы воспаления в динамике нормализовывались в обеих наблюдаемых группах. В итоге коморбидные пациенты провели в стационаре достоверно больший срок, чем дети, не страдавшие в анамнезе бронхиальной астмой.

Список литературы:

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).
2. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119(3):670–673. doi:10.1016/j.jfma.2020.02.009.
3. Han X., Li X., Xiao Y., Yang R., Wang Y., Wei X. Distinct characteristics of COVID-19 infection in children. *Front. Pediatr.* 2021; 9:619738. doi:10.3389/fped.2021.619738.
4. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17):1663–1665. doi:10.1056/NEJMc2005073.
5. El-Sayed Z.A., El-Owaidy R.H., Harb W.N., Shousha G.A. COVID-19 in a group of children with asthma: presentation, severity and outcome. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2022; 11(6):92–102.
6. Boechat J.L., Wandalsen G.F., Kuschnir F.C., Delgado L. COVID-19 and pediatric asthma: clinical and management challenges. *Int. J. Environ. Res. Pub. Health.* 2021; 18(3):1093. doi:10.3390/ijerph18031093.

References:

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Electronic resource). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).
2. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119(3):670–673. doi:10.1016/j.jfma.2020.02.009.
3. Han X., Li X., Xiao Y., Yang R., Wang Y., Wei X. Distinct characteristics of COVID-19 infection in children. *Front. Pediatr.* 2021; 9:619738. doi:10.3389/fped.2021.619738.
4. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17):1663–1665. doi:10.1056/NEJMc2005073.
5. El-Sayed Z.A., El-Owaidy R.H., Harb W.N., Shousha G.A. COVID-19 in a group of children with asthma: presentation, severity and outcome. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2022; 11(6):92–102.
6. Boechat J.L., Wandalsen G.F., Kuschnir F.C., Delgado L. COVID-19 and pediatric asthma: clinical and management challenges. *Int. J. Environ. Res. Pub. Health.* 2021; 18(3):1093. doi:10.3390/ijerph18031093.

7. Zafari Z., Sadatsafavi M., Chen W., Fitzgerald J.M. The projected economic and health burden of sub-optimal asthma control in Canada. *Respir Med.* 2018; 138:7–12. doi:10.1016/j.rmed.2018.03.018.
8. Asseri A.A. Pediatric asthma exacerbation in children with suspected and confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19): an observational study from Saudi Arabia. *J. of Asthma and Allergy.* 2021; 14:1139–1146. doi: 10.2147/JAA.S326860.
9. Xu D., Wang Y., Chen Z. et al. Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0-14 years in Hangzhou: a cross-sectional survey. *Respir. Res.* 2016; 17:122. doi:10.1186/s12931-016-0439-z.
10. Creese H., Taylor-Robinson D., Saglani S., Saxena S. Primary care of children and young people with asthma during the COVID-19 era. *British J. of General Practice.* 2020; 70(700):528–529. doi:10.3399/bjgp20X713165.
11. Harwood R., Sinha I.P. Risk of COVID-19 hospital admission among children with asthma. *Lancet.* 2022; 10(2):128–130. doi:10.1016/S2213-2600(21)00509-9.
12. Geppel N.A., Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D. et al. COVID-19 in children with bronchial asthma: clinical manifestations, course options, approaches to therapy. *Immunologiya=Immunology.* 2021; 42(3):254–260. (In Russ.) doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-254-260.
13. Khalmatova B.T., Tashmatova G.A. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Features of the course of bronchial asthma in children during the COVID-19 pandemic. *Novyy den' v Meditsine=New Day in Medicine.* 2021; 6(38/1):323–327. (In Russ.)
14. Du H., Dong X., Zhang J.J. et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy.* 2020; 1–23. doi:10.1111/all.14452.
15. Özdemir Ö., Engin M.M.N., Yılmaz E.A. COVID-19-related pneumonia in an adolescent patient with allergic asthma. *Case Reports in Medicine.* 2021; 10:1–5. doi:10.1155/2021/6706218.
16. Chou C.C., Morphew T., Ehwerhemuepha L., Galant S.P. COVID-19 infection may trigger poor asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10(7):1913–1915. doi:10.1016/j.jaip.2022.04.012.
17. Johnston S.L. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy.* 2020; 75:1543–1545. doi:10.1111/all.14348.
18. Waters R.S., Perry J.S.A., Han S. et al. The effects of interleukin-2 on immune response regulation. *Math. Med. Biol.* 2018; 35:79–119. doi:10.1093/imammb/dqw021.
19. Scorpo M.L., Ferrante G., la Grutta S. An overview of asthma and COVID-19: protective factors against SARS-CoV-2 in pediatric patients. *Front. Pediatr.* 2021; 9:1–7. doi:10.3389/fped.2021.661206.
20. Ramakrishnan R.K., Al Heialy S., Hamid Q. Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. *Am. J. Physiol. – Lung Cellular and Molecular Physiol.* 2021; 320(5):L880–L891. doi:10.1152/ajplung.00547.2020.
21. Hughes-Visentin A., Paul A.B.M. Asthma and COVID-19: what do we know now. *Clin. Med. Insights: Circ., Resp. and Pulm. Medicine.* 2020; 14:1–7. doi:10.1177/1179548420966242.
22. Chatziparasidis G., Kantar A. COVID-19 in children with asthma. *Lung.* 2021; 199(1):7–12. doi:10.1007/s00408-021-00419-9.
23. Rawy A.M., Sadek M.S., Mogahed M.M. et al. Relationship between bronchial asthma and COVID-19 infection in adults: clinical and laboratory assessment. *Egyptian J. of Bronchology.* 2023; 17(12):1–7. doi:10.1186/s43168-023-0018.
24. Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н. Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции. *Доктор.ру.* 2020; 19(10):42–47. doi:10.31550/1727-2378-2020-19-10-42-47.
25. Tashmatova G.A., Khalmatova B.T., Kasimova M.B. Bronchial asthma in children during the COVID-19 pandemic: a feature of the course. *British Medical Journal.* 2021; 1(2):281–287.
26. Tashmatova G.A., Khalmatova B.T. Bronchial asthma in children and COVID-19: features of the course of comorbidity. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal.* 2022; 10(5):202–205.
27. Ташматова Г.А. COVID-19 и бронхиальная астма у детей: клинико-функциональная характеристика. *Проблемы биологии и медицины.* 2022; 139(5):206–208.
28. Кобзева Е.А., Левина Ю.Г. Заболеваемость COVID-19 у детей с астмой и аллергией. *Педиатрическая фармакология.* 2022; 19(1):78–81. doi: 10.15690/pf.v19i1.2378.
7. Zafari Z., Sadatsafavi M., Chen W., Fitzgerald J.M. The projected economic and health burden of sub-optimal asthma control in Canada. *Respir Med.* 2018; 138:7–12. doi:10.1016/j.rmed.2018.03.018.
8. Asseri A.A. Pediatric asthma exacerbation in children with suspected and confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19): an observational study from Saudi Arabia. *J. of Asthma and Allergy.* 2021; 14:1139–1146. doi: 10.2147/JAA.S326860.
9. Xu D., Wang Y., Chen Z. et al. Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0-14 years in Hangzhou: a cross-sectional survey. *Respir. Res.* 2016; 17:122. doi:10.1186/s12931-016-0439-z.
10. Creese H., Taylor-Robinson D., Saglani S., Saxena S. Primary care of children and young people with asthma during the COVID-19 era. *British J. of General Practice.* 2020; 70(700):528–529. doi:10.3399/bjgp20X713165.
11. Harwood R., Sinha I.P. Risk of COVID-19 hospital admission among children with asthma. *Lancet.* 2022; 10(2):128–130. doi:10.1016/S2213-2600(21)00509-9.
12. Geppel N.A., Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D. et al. COVID-19 in children with bronchial asthma: clinical manifestations, course options, approaches to therapy. *Immunologiya=Immunology.* 2021; 42(3):254–260. (In Russ.) doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-254-260.
13. Khalmatova B.T., Tashmatova G.A. Халматова Б.Т., Ташматова Г.А. Features of the course of bronchial asthma in children during the COVID-19 pandemic. *Novyy den' v Meditsine=New Day in Medicine.* 2021; 6(38/1):323–327. (In Russ.)
14. Du H., Dong X., Zhang J.J. et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy.* 2020; 1–23. doi:10.1111/all.14452.
15. Özdemir Ö., Engin M.M.N., Yılmaz E.A. COVID-19-related pneumonia in an adolescent patient with allergic asthma. *Case Reports in Medicine.* 2021; 10:1–5. doi:10.1155/2021/6706218.
16. Chou C.C., Morphew T., Ehwerhemuepha L., Galant S.P. COVID-19 infection may trigger poor asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10(7):1913–1915. doi:10.1016/j.jaip.2022.04.012.
17. Johnston S.L. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy.* 2020; 75:1543–1545. doi:10.1111/all.14348.
18. Waters R.S., Perry J.S.A., Han S. et al. The effects of interleukin-2 on immune response regulation. *Math. Med. Biol.* 2018; 35:79–119. doi:10.1093/imammb/dqw021.
19. Scorpo M.L., Ferrante G., la Grutta S. An overview of asthma and COVID-19: protective factors against SARS-CoV-2 in pediatric patients. *Front. Pediatr.* 2021; 9:1–7. doi:10.3389/fped.2021.661206.
20. Ramakrishnan R.K., Al Heialy S., Hamid Q. Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. *Am. J. Physiol. – Lung Cellular and Molecular Physiol.* 2021; 320(5):L880–L891. doi:10.1152/ajplung.00547.2020.
21. Hughes-Visentin A., Paul A.B.M. Asthma and COVID-19: what do we know now. *Clin. Med. Insights: Circ., Resp. and Pulm. Medicine.* 2020; 14:1–7. doi:10.1177/1179548420966242.
22. Chatziparasidis G., Kantar A. COVID-19 in children with asthma. *Lung.* 2021; 199(1):7–12. doi:10.1007/s00408-021-00419-9.
23. Rawy A.M., Sadek M.S., Mogahed M.M. et al. Relationship between bronchial asthma and COVID-19 infection in adults: clinical and laboratory assessment. *Egyptian J. of Bronchology.* 2023; 17(12):1–7. doi:10.1186/s43168-023-0018.
24. Furman E.G., Khuzina E.A., Repetskaya M.N. Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н. Bronchial asthma in children with a new coronavirus infection. *Doktor.ru=Doctor.ru.* 2020; 19(10):42–47. (In Russ.) doi:10.31550/1727-2378-2020-19-10-42-47.
25. Tashmatova G.A., Khalmatova B.T., Kasimova M.B. Bronchial asthma in children during the COVID-19 pandemic: a feature of the course. *British Medical Journal.* 2021; 1(2):281–287.
26. Tashmatova G.A., Khalmatova B.T. Bronchial asthma in children and COVID-19: features of the course of comorbidity. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal.* 2022; 10(5):202–205.
27. Tashmatova G.A. COVID-19 and bronchial asthma in children: clinical and functional characteristics. *Problemy Biologii i Meditsiny=Problems of Biology and Medicine.* 2022; 139(5):206–208. (In Russ.)
28. Kobzeva E.A., Levina Yu. G. The incidence of COVID-19 in children with asthma and allergies. *Pediatricheskaya Farmakologiya=Pediatric Pharmacology.* 2022; 19(1):78–81. (In Russ.) doi:10.15690/pf.v19i1.2378.

Статья поступила 28.12.2023

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

Метапневмовирусная инфекция у детей в современных условиях: клиничко-иммунологические параллели

Попова О. П.^{1,2}, Трушакова С. В.³, Федорова И. М.², Котелева С. И.², Бунин С. В.⁴, Швецова Ю. В.⁴, Вартанян Р. В.³, Любезнова И. Г.⁵

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва

²Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва

⁴Инфекционная клиническая больница №1 ДЗ г. Москвы, Российская Федерация

⁵Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы, Российская Федерация

Анализ клинических и иммунологических особенностей метапневмовирусной инфекции в современных условиях может способствовать своевременной диагностике и оптимизации терапии.

Цель. Выявление клиничко-иммунологических особенностей метапневмовирусной инфекции у детей различного возраста. **Пациенты и методы.** Представлен анализ клинических особенностей у 22 пациентов с моно-метапневмовирусной инфекцией. Детей в возрасте до 1 года было 7 (31,8%), 1–3 лет — 8 (36,4%), 4–7 лет — 7 (31,8%). Диагностика метапневмовирусной инфекции основывалась на клинических данных и ПЦР-анализе слизи из носоглотки. Иммунологические исследования у 10 пациентов включали оценку клеточного звена иммунного ответа и интерфероновой системы. **Результаты.** Среди детей в возрасте до 1 года у 71,4 ± 17,1% были диагностированы обструктивные бронхиты, а у 28,6 ± 17,1% — пневмонии. У пациентов 1–3 лет чаще в 55,6 ± 17,6% случаев наблюдались пневмонии, реже в 33,3 ± 16,7% — обструктивные бронхиты, а в 11,1 ± 11,1% бронхиты протекали без явлений бронхообструкции. У детей 4–7 лет в 14,3 ± 13,2% случаев отмечались поражения лишь верхних дыхательных путей, в 57,1 ± 18,7% развивались бронхиты, в 28,6 ± 17,1% случаев — пневмония. Состояние иммунной системы характеризовалось низким содержанием Т-хелперов (CD3 + CD4 +) и NK-клеток (CD3-CD16 + CD56 +), выявленным у 7 (70%) и у 5 (50%) пациентов соответственно. Продукция ИФН γ была снижена у 70%, а ИФН α — у 80% детей.

Заключение. Метапневмовирусная инфекция у детей в современных условиях характеризуется частым развитием воспалительных изменений в бронхолегочной системе, причем, у большинства больных в ранние сроки болезни. Тяжесть течения заболевания была обусловлена как проявлениями дыхательной недостаточности, так и выраженными симптомами интоксикации. Иммунологические исследования выявили изменения в клеточном звене и интерфероновой системе во всех возрастных группах.

Ключевые слова: метапневмовирусная инфекция, кашель, бронхит, пневмония, дыхательная недостаточность, интерфероны

Metapneumovirus infection in children in modern conditions: clinical and immunological parallels

Popova O. P.^{1,2}, Trushakova S. V.³, Fedorova I. M.², Koteleva S. I.², Bunin S. V.⁴, Shvetsova Ju. V.⁴, Vartyanyan R. V.³, Lyubeznova I. G.⁵

¹Russian medical Academy of continuous postgraduate education, Moscow, Russian Federation

²G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

³N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, Moscow, Russian Federation

⁴Infectious Clinical Hospital No 1, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation

⁵G.N. Speransky Children's Hospital No 9, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation

Aim. The study of metapneumovirus infection clinical and immunological features in children of different ages. **Patients and methods.** An analysis of 22 patients with mono-metapneumovirus infection is presented. There were 7 (31.8%) children under the age of 1 year, 8 (36.4%) — 1–3 years old, 7 (31.8%) — 4–7 years old. Diagnosis of metapneumovirus infection was based on clinical data and on PCR analysis of nasopharyngeal mucus. Immunological studies in 10 patients included immunophenotype of patient's blood lymphocytes and analysis of the interferon system. **Results.** Among children under the age of 1 year 71.4 ± 17.1% were diagnosed with obstructive bronchitis and 28.6 ± 17.1% had pneumonia. In patients aged 1–3 years pneumonia was observed more often (55.6 ± 17.6%), obstructive bronchitis — less often (33.3 ± 16.7%), and in 11.1 ± 11.1% bronchitis occurred without symptoms of bronchial obstruction. In children aged 4–7 years only the upper respiratory tract was affected in 14.3 ± 13.2% of cases, 57.1 ± 18.7% developed bronchitis and 28.6 ± 17.1% — pneumonia. The immune system state was characterized by a low content of T-helpers (CD3 + CD4 +) and NK-cells (CD3-CD16 + CD56 +) detected in 7 (70%) and 5 (50%) patients respectively. IFN γ production was reduced in 70% of children and IFN α in 80%. **Conclusion.** Metapneumovirus infection in children in modern conditions is characterized by the frequent development of inflammatory changes in the bronchopulmonary system in the early stages of the disease. The disease severity was due to both manifestations of respiratory failure and severe symptoms of intoxication. Immunological studies revealed changes in the cellular link and the interferon system in all age groups.

Keywords: metapneumovirus infection, cough, bronchitis, pneumonia, respiratory failure, interferons

Для цитирования: Попова О.П., Трушакова С.В., Федорова И.М., Котелева С.И., Бунин С.В., Швецова Ю.В., Вартанян Р.В., Любезнова И.Г. Метапневмовирусная инфекция у детей в современных условиях: клиничко-иммунологические параллели. Детские инфекции. 2024; 23(1):12-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-12-17

For citation: Popova O.P., Trushakova S.V., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Bunin S.V., Shvetsova Ju.V., Vartyanyan R.V., Lyubeznova I.G. Metapneumovirus infection in children in modern conditions: clinical and immunological parallels. *Deitskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):12-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-12-17

Информация об авторах:

Попова Ольга Петровна (Popova O.), д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; doctgorpopova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1772-5978>

Трушакова Светлана Викторовна (Trushakova S.), к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа, Националь-

ный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; SsvetplaneIT@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9610-3041>
Федорова Ирина Михайловна (Fedorova I.), к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии, Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского; vestnik-07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0335-2752>

Котелева Светлана Игоревна (Koteleva S.), к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии, Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского; felileo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-2234>

Бунин Сергей Валерьевич (Bunin S.), заведующий 3-м педиатрическим отделением, Инфекционная клиническая больница №1; bunin_sergey72@mail.ru
Швецова Юлия Вячеславовна (Shvetsova Ju.), врач-инфекционист, педиатр 3 педиатрического отделения, Инфекционная клиническая больница №1; littleangelo@yandex.ru

Вартянян Раиса Викторовна (Vartyanan R.), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории острых респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных препаратов, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; immunol.lab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1656-3716>

Любезнова Ирина Геннадьевна (Lyubeznova I.), заведующий 9-м инфекционным отделением, Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского; lyubeznovairina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7807-880X>

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по-прежнему остаются основной инфекционной патологией в мире. Вместе с тем отсутствие полной регистрации и ограниченная доступность этиологической верификации в реальной практике не позволяют представить истинные масштабы заболеваемости и «клиническое лицо» этой собирательной группы инфекционных болезней. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют об изменении этиологического спектра ОРВИ в последние годы, указывая на рост удельного веса риновирусной, метапневмовирусной, коронавирусной инфекции в популяции [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Обращает на себя внимание также увеличение роли вирусных агентов в качестве триггеров в развитии иммунопатологических синдромов (васкулитов, вторичного гемофагоцитарного синдрома и т.д.). В связи с этим дальнейшее изучение различных аспектов ОРВИ не теряет свою высокую актуальность. Особый интерес представляет оценка клинических особенностей вирусных инфекций, приобретающих в последние годы высокую эпидемиологическую значимость с широким повсеместным распространением, но недостаточно изученных. К таким заболеваниям относят метапневмовирусную инфекцию. Опубликованные за рубежом клинические наблюдения и данные немногочисленных исследований в России свидетельствуют, что наиболее частыми проявлениями метапневмовирусной инфекции являются ринорея, кашель, гипертермия, бронхит, бронхолит, пневмония [7, 8, 9, 10, 11]. Представляется важным определение не только рангового места данной инфекции в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций у детей, но и оценка клинической значимости метапневмовирусной инфекции в формировании патологии бронхолегочной системы.

Человеческий метапневмовирус (hMPV) — РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству парамиксовирусов, открыт в конце 2001 г. в Нидерландах [12]. В последующем в нескольких лабораториях Западной Европы, Северной Америки и Австралии подтверждено существование данного вируса, с которым ассоциировали тяжёлые формы респираторных заболеваний у детей и взрослых [13]. Однако имеются данные о том, что этот вирус является человеческим патогеном уже более 50 лет [14]. Идентифицированы генотипы метапневмовируса, относящиеся к группам А (A1, A2a, A2b) и В (B1, B2), которые, согласно данным отдельных авторов, могут определять особенности течения инфекционного процесса [15, 16]. Имеются данные о существовании нового варианта метапневмовируса, неродственного генотипам А и В, что указывает на возможность его более широкую гетерогенность.

Многие зарубежные исследователи определяют метапневмовирусную инфекцию как одну из лидирующих при-

чин возникновения заболеваний нижнего отдела респираторного тракта у детей [17]. По данным отдельных авторов [13, 14, 15, 16, 17, 18], в этиологической структуре заболеваний нижних отделов дыхательных путей частота выявления hMPV выше (от 10,2 до 36,0%), чем при заболеваниях верхних отделов дыхательных путей (от 1 до 5%). К группам риска по развитию тяжёлых форм болезни относят детей первого года жизни, для которых характерны бронхолиты, альвеолиты и пневмонии, а также пациентов с ослабленной иммунной системой. Метапневмовирус занимает 2 место после респираторно-синтициального вируса (РСВ), как причина развития острого бронхолита у детей первого года жизни [15]. Наряду с этим, среди осложнений hMPV-инфекции описаны отиты, лёгочные ателектазы и перикардиты [15, 16, 17, 18, 19].

Эти факты диктуют необходимость дальнейшего анализа клинических и других аспектов метапневмовирусной инфекции, в частности, иммунологических, что будет способствовать своевременной диагностике и оптимизации терапии.

Цель работы — оценка клинико-иммунологических показателей метапневмовирусной инфекции у детей.

Материалы и методы исследования

Клинический анализ основывался на наблюдениях за 25 детьми с метапневмовирусной инфекцией, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №1» и ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ г. Москвы в 2022–23 годах. У 22 больных отмечалось течение метапневмовирусной инфекции как моноинфекции, а у 3-х — в ассоциации с другими вирусными инфекциями: риновирусной, гриппом и сочетанием бокавирусной и сезонной коронавирусной.

В работе представлен анализ клинико-иммунологических особенностей у пациентов с моно-метапневмовирусной инфекцией, возрастная структура которых выглядела следующим образом: детей в возрасте до 1 года было 7 (31,8%), 1–3 лет — 8 (36,4%), 4–7 лет — 7 (31,8%).

Диагностика метапневмовирусной инфекции основывалась на клинических данных и результатах исследований слизи из носоглотки с обнаружением РНК метапневмовируса методом ПЦР, которые проводились в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ г. Москвы и в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Забор материала осуществляли с помощью стерильного ватного тампона с последующим помещением его в пробирку со средой, содержащей антибиотиками. Носоглоточные смывы хранили при -70°C до исследования. Выделение нуклеиновых кислот проводили методом лизиса с использованием коммерческой тест-системы «Рибо-преп» («Ампли-Сенс», Москва). Проведение амплификации с гибридазационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени осуществляли тест-системами «Ампли Сенс-ОРВИ-FL» на ам-

лификаторах планшетного типа ДТ-32 и ДТ-48 производства компании «ДНК-технология» (Москва).

У всех больных были проведены общеклинические исследования: клинический анализ крови (ОАК) и мочи (ОАМ), биохимический анализ крови и определение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина в случае развития бронхолегочных изменений для исключения сопутствующей бактериальной инфекции. По показаниям проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Иммунологические исследования у 10 пациентов включали анализ клеточного звена иммунного ответа и интерфероновой системы. Иммунофенотипирование лимфоцитов было проведено методом проточной цитометрии с целью определения основных субпопуляций лимфоцитов (Т-, В-, NK-клеток, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLADR+, CD3+CD8+CD38+). Оценка состояния интерфероновой системы включала определение биологической активности интерферона (интерфероновый статус по Ф.И. Ершову) — сывороточного и продуцируемого в культуре клеток цельной крови. Для оценки степени недостаточности в интерфероновом статусе были использованы критерии, представленные в методических рекомендациях [20].

Статистическая обработка проведена с использованием программы MS Excel. Для статистической обработки данных применялись t-критерий Стьюдента Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ структуры ОРВИ в Российской Федерации, проводимый в течение многих лет, демонстрирует, что удельный вес вирусных агентов в циркуляции отличался в различные годы. Обращает на себя внимание увеличение доли метапневмовируса в 2022—2023 г. (к 9 нед. 2023 г.) наряду с периодическими подъемами заболеваемости РС-вирусной и, в меньшей степени, ОРВИ другой этиологии [21, 22].

Среди госпитализированных больных с ОРВИ метапневмовирусная инфекция в изучаемый период была диагностирована у 15,8—18,3% детей. При клиническом анализе особенностей течения метапневмовирусной инфекции в различных возрастных группах установлено, что для большинства детей было характерно развитие воспалительных изменений со стороны бронхолегочной системы. Течение заболевания с поражением верхних дыхательных путей наблюдалось лишь у 2-х детей — в возрасте 2 лет 3 месяцев и 7 лет. Сравнительная оценка характера поражения органов дыхания показала, что в значительной степени он определялся возрастом больных. Так, среди детей в возрасте до 1 года метапневмовирусная инфекция протекала с бронхолегочными изменениями у всех детей, причём у $71,4 \pm 17,1\%$ были диагностированы обструктивные бронхиты, а у $28,6 \pm 17,1\%$ развивались пневмонии. У пациентов 1—3 лет чаще, хотя и без статистической достоверности ($p > 0,05$), в $55,6 \pm 17,6\%$ случаев наблюдались пневмонии, реже, у $33,3 \pm 16,7\%$, обструктивные бронхиты, а у $11,1 \pm 11,1\%$ пациентов бронхиты протекали без явлений бронхообструкции. Течение метапневмовирусной инфекции у детей 4—7 лет отличалось тем, что у $14,3 \pm 13,2\%$ больных отмечались поражения лишь верхних дыхательных путей, у $57,1 \pm 18,7\%$ развивались бронхиты, причём

у половины из них с бронхообструктивным синдромом, а удельный вес пневмоний составил $28,6 \pm 17,1\%$.

При оценке особенностей течения метапневмовирусной инфекции с поражением лишь верхних дыхательных путей установлено, что заболевание характеризовалось острым началом в обоих случаях. Поводом для госпитализации больных служила гипертермия до $38,5^\circ\text{—}39,5^\circ\text{C}$, плохо купируемая до госпитализации и сохранявшаяся в последующем и в стационаре до 5—7 дней от момента начала заболевания. При поступлении пациентов в стационар обращали на себя внимание нарушение самочувствия, вялость, головные боли, снижение аппетита. Катаральный синдром был выражен умеренно в виде слизистых выделений из носа и гиперемии в ротоглотке.

В качестве примера приводим историю болезни девочки Д., 7 лет. Согласно данным анамнеза заболевания, девочка заболела 28.10.22 г., когда повысилась температура до $38,5^\circ\text{C}$, появился небольшой насморк, сухой кашель с грубым оттенком, приобретая навязчивый характер в последующем. Характерные признаки в виде осиплости голоса, грубого сухого кашля свидетельствовали о явлениях ларингита. Амбулаторно лечились симптоматическими средствами, ингаляциями через небулайзер с ипратропия бромидом + фенотеролгидробромид (беродуалом), но без эффекта. В связи с сохранением стойкой гипертермии до $38,5^\circ\text{—}39,0^\circ\text{C}$ и тенденцией к усилению кашля (в ночь 30—31.10.22 навязчивый в течение всей ночи) 31.10.22 направлена на стационарное лечение.

В анамнезе жизни: COVID-19 в августе 2022 г., наблюдалась у невролога по поводу вегетативных дисфункций.

При поступлении обращали на себя внимание вялость, активные жалобы на головные боли, лихорадка до 39°C . В объективном статусе — заложенность носа, гиперемия в ротоглотке. В лёгких и сердце патологии не выявлено. При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки 01.10.22 патологических изменений не выявлено.

ОАК от 01.11.22: гемоглобин — 118 г/л, эритроциты — $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — $281,7 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $4,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 38%, лимфоциты — 52%, моноциты — 8%, эозинофилы — 1%. С-реактивный белок от 03.11.22 — 11 мг/л (норма 0,1—8,2). При обследовании 01.11.22 методом ПЦР в мазке из носоглотки обнаружена РНК метапневмовируса. При иммунологическом исследовании 02.11.22 обращали на себя внимание изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов на фоне низкого содержания абсолютного количества лейкоцитов ($3,8 \times 10^9/\text{л}$). Так, были выявлены низкое содержание (% и абсолютное количество клеток в 1 мм^3 крови) Т-хелперов (CD3+ CD4+) до 35% (692 кл. в 1 мм^3 крови) при норме 40—50% (1000—2600 кл.), NK-клеток до 6% (119 кл.) при норме 10—18% (350—600 кл.), а также снижено соотношение CD4+/CD8+ до 1,17 (норма 1,8—3,0). При оценке интерферонового статуса обращали на себя внимание низкие показатели как ИФН γ , так и ИФН α , составляя 16 ЕД/мл (норма 16—64) и 40 ЕД/мл (норма 80—640) соответственно.

На основании комплексной оценки клинико-лабораторных, иммунологических показателей ребёнку был назначен меглюминаакридонат (циклоферон) внутримышечно по 2 мл через день курсом до 10 инъекций, веторон (бета-каротин (провитамин А), альфа-токоферола ацетат

(витамин Е), аскорбиновая кислота (витамин С), промывание носа физиологическим раствором, ингаляции с будесонидом. С положительной клинической симптоматикой на 5-е сутки нахождения в стационаре (04.11.22) выписана на амбулаторное долечивание. При катamnестическом наблюдении за больной установлено повторное выделение РНК hMPV в мазке из ротоглотки 08.11.22 на фоне редкого кашля, продолжения рекомендованной терапии, в связи с чем к лечению добавлен цитросепт (витамин С, биофлавоноиды) по 6–7 капель в ½ стакана жидкости 2 раза в сутки. 26.11.22 результат вирусологического исследования был отрицательным.

Вышеприведенная история болезни демонстрирует течение тяжёлой метапневмовирусной инфекции с поражением верхних дыхательных путей, с длительным (до 8 суток) выделением РНК hMPV, чему способствовали, видимо, сопутствовавшие иммунологические нарушения (низкое содержание Т-хелперов, NK-клеток, CD4+/CD8+, ИФН γ и ИФН α).

У 11 детей (50%) метапневмовирусная инфекция протекала с явлениями бронхита, преимущественно, у 90,9% из них, с бронхообструктивным синдромом различной степени. Возрастная структура характеризовалась преобладанием больных в возрасте до 1 года, составивших 81,8% (9 детей). Анализ сроков заболевания показал, что бронхиты развивались у большинства больных в первые 3 дня — у 63,4%, с 3 по 5 дни — у 36,6% детей. Ведущими составляющими клинического симптомокомплекса являлись не только признаки дыхательной недостаточности (ДН) на фоне обструктивного синдрома, но и выраженные явления интоксикации в виде гипертермии в течение нескольких дней, вялости, нарушения сна и аппетита. В наших наблюдениях среди госпитализированных достоверно преобладали больные с клиникой ДН 2–3 степени, что отмечалось у 9 (81,9 ± 5,4%) детей, а у 2-х (18,1 ± 5,4%) детей были признаки ДН 1–2 степени ($p < 0,001$).

Клиническим примером может служить история болезни ребёнка А., 4 месяцев, находившегося на стационарном лечении в ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского с 13.12.22 по 17.12.22 с диагнозом: Метапневмовирусная инфекция. Обструктивный бронхит. ДН 2–3 степени. Госпитализирован с жалобами на плохо купируемую лихорадку, малопродуктивный влажный кашель, одышку, вялость. Анамнез жизни не отягощён. Из перенесенных заболеваний — COVID-19 в декабре 2021 г.

Согласно данным анамнеза заболевания, с 11.12.22 покашливание на фоне повышения температуры до 38,5–39°C. Наблюдался педиатром, получал симптоматическую терапию (ибупрофен, амброксол), но отмечалось нарастание одышки на фоне плохо купируемой фебрильной лихорадки, в связи с чем направлен на стационарное лечение. Состояние при поступлении тяжёлое, обусловленное экспираторной одышкой до 68–72 в минуту и стойкой гипертермией. Катаральные явления выражены умеренно. В лёгких выслушивались влажные мелкопузырчатые и свистящие хрипы с обеих сторон на фоне жёсткого дыхания. Тахикардия до 128 в минуту. Сатурация O $_2$ — 94%. Со стороны других органов изменений не выявлено. При обследовании методом ПЦР в мазке из носоглотки обнаружена РНК метапневмовируса. ОАК от 14.03.22: гемоглобин — 119 г/л, эритроциты — 4,08 × 10¹²/л, тромбоциты — 281,7 × 10⁹/л, лейкоциты — 6,47 × 10⁹/л,

нейтрофилы — 26,4%, лимфоциты — 56,34%, моноциты — 13,59%, эозинофилы — 3,85%. С-реактивный белок от 14.03.22 — 0,6 (норма 0,1–8,2). Рентгенография грудной клетки от 14.03.22 — усиление лёгочного рисунка в прикорневых отделах.

Проведено лечение: преднизолон в/м, ингаляции с будесонидом и ипратропия бромидом (атровентом), рекомбинантный интерферон альфа-2b (гриппферон) в нос, жаропонижающие препараты. С улучшением выписан домой на амбулаторное долечивание.

Следующая история болезни также демонстрирует течение метапневмовирусного обструктивного бронхита у ребёнка Д., 1 года, находившегося в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ 1 со 02.02.2023 по 07.02.23. Анамнез жизни не отягощён. Данные эпиданамнеза свидетельствовали о контакте с больными ОРВИ братьями и сёстрами. Ребёнок заболел остро, 30.01.23, когда повысилась температура до 38,5°C, появился кашель, с 31.01.23 «свистящее» дыхание. Осмотрен педиатром, назначены ингаляции с будесонидом и ипратропия бромидом + фенотеролгидробромид (беродуалом), свечи с рекомбинантным интерфероном альфа-2b (вифероном), но сохранялась одышка с тенденцией к нарастанию, нарушалось самочувствие ребёнка, в связи с чем госпитализирован в стационар. Данные объективного осмотра (сухие «свистящие» и мелкопузырчатые хрипы на фоне жёсткого дыхания в лёгких, одышки), рентгенографии органов грудной клетки (усиление лёгочного рисунка), обнаружение в мазке из носоглотки РНК метапневмовируса свидетельствовали о течении метапневмовирусного обструктивного бронхита с явлениями ДН 1–2 ст. При обследовании ОАК без особенностей, СРБ в норме, в связи с чем комплекс терапии ограничивался симптоматическими препаратами, антибактериальная терапия не была назначена. При иммунологическом исследовании выявлено снижение содержания NK-клеток до 3% (172 кл.) при норме 6–16% (300–900 кл.). В интерфероновом статусе отмечались низкие показатели ИФН α , составляя 40 Ед/мл (норма 80–640), а продукция ИФН γ была в норме.

Приведённые выше истории болезни показывают, что особенностью течения метапневмовирусного обструктивного бронхита является выраженность как интоксикационного синдрома, так и дыхательной недостаточности. На фоне противовирусной и симптоматической терапии отмечалась положительная клиническая динамика. Своевременная верификация этиологии поражения бронхов позволила избежать назначения необоснованной антибиотикотерапии.

У 9 (40,9%) больных с метапневмовирусной инфекцией наблюдалось развитие пневмонии. Возрастная структура характеризовалась тем, что преобладали дети от 1 года до 3-х лет — 5 (55,6%) детей, 2 детей (22,2%) были в возрасте до 1 года, 2 (22,2%) — от 3-х до 7 лет. Сроки госпитализации соответствовали 3 дням у 3-х (33,3%), 3–5 дням — у 4-х (44,4%) детей, более 5 дней — у 2-х (22,2%). Следовательно, как и бронхиты, метапневмовирусные пневмонии развивались в ранние сроки болезни.

Вирусная природа пневмонии подтверждалась отсутствием маркеров воспаления: повышения прокальцитонина у всех пациентов и С-реактивного белка у 8 (88,8%) больных. Лишь у 1 (11,2%) ребёнка этот показатель был повышен, что было обусловлено сочетанием с пневмококковой инфекцией.

Рентгенологическая картина грудной клетки у больных пневмонией свидетельствовала о двустороннем процессе у 5 детей, одностороннем (правостороннем) — у 3-х, левостороннем — у одного ребёнка.

У всех детей заболевание протекало на фоне повышения температуры тела, причём у половины пациентов до фебрильных цифр, в течение 3—7 дней, что сопровождалось нарушением самочувствия, вялостью, снижением аппетита.

Клиническим примером может служить история болезни больной Э., 3 лет 7 месяцев, находившейся на стационарном лечении с 06.11.22 по 11.11.22 с диагнозом: Метапневмовирусная инфекция. Левосторонняя нижнедолевая пневмония. Поступила с жалобами на кашель, повышение температуры до фебрильных цифр, рвоту. Анамнез жизни не отягощён. Заболела 04.11.22, когда появился кашель, плохо купируемая жаропонижающими средствами фебрильная лихорадка. При поступлении состоянии средней тяжести. Вялость, отказ от еды. Высоко лихорадит, на фоне чего отмечалась повторная рвота. Заложённость носа. В лёгких на фоне жёсткого дыхания выслушиваются влажные средне- и мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах, больше слева. При рентгенологическом исследовании выявлено обогащение лёгочного рисунка в нижне-медиальных отделах с обеих сторон, больше слева. ОАК от 06.11.22: гемоглобин — 125 г/л, эритроциты — $4,76 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — $198,3 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $3,94 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 61,69%, лимфоциты — 32,71%, моноциты — 4,61%, эозинофилы — 0,83%. С-реактивный белок от 07.11.22 — 14,4 г/л (норма 0,1—8,2). Иммунологические исследования указывали на низкое содержание Т-хелперов (CD3+ CD4+) до 31% (990 кл.) при норме 40—50% (1500—3200 кл.) и сниженное соотношение CD4+/CD8+ до 1,24 (норма 1,8—3,0). Показатели интерфероновой системы находились в пределах возрастных норм. Проведено лечение: цефтриаксон внутримышечно, ингаляции с будесонидом, азоксимера бромид (полиоксидоний) в свечах, жаропонижающие препараты. С клиническим улучшением выписана на амбулаторное долечивание.

Анализируя истории болезни больных с метапневмовирусной инфекцией, вполне обоснованно можно утверждать, что изменения со стороны бронхолёгочной системы можно рассматривать не как осложнения, согласно требованиям международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), а как клинические проявления этой инфекции.

В наших исследованиях не наблюдались такие клинические проявления, как диарейный синдром, конъюнктивит, экзантема, гепато- и спленомегалия, на что указывают отдельные авторы [13, 17]. Лимфаденопатия, представленная незначительным увеличением передне-шейных лимфоузлов, выявлялась у 5 (22,7%) пациентов. Различия

в клиническом симптомокомплексе в различные годы наблюдения, возможно, связаны генотипической вариабельностью метапневмовируса.

При анализе гемограммы больных обращало на себя внимание, что у половины детей отмечалась лейкопения, а у 11 (55,5%) — лимфопения.

Анализ иммунологических отклонений у больных с метапневмовирусной инфекцией касается 10 детей различного возраста. При оценке показателей клеточного звена иммунного ответа, имеющего большое значение при ОРВИ, установлено, что субпопуляционный состав лимфоцитов характеризовался низким содержанием Т-хелперов (CD3+ CD4+), выявленным у 7 (70%) пациентов. Это снижение было обусловлено как лимфопенией, так и уменьшением доли Т-хелперов в общем количестве лимфоцитов. Средний процент Т-хелперов составлял $33,9 \pm 1,9$, а их количество в 1 мкл крови — $867,6 \pm 67,7$ при референсных значениях для этого возраста $39,0 \pm 1,0$ и $1582,8 \pm 97,5$. У 4-х (40%) пациентов выявлено снижение соотношения между Т-хелперами и ЦТЛ (CD4+/CD8).

Оценка состояния интерфероновой системы с определением степеней недостаточности выявила, что показатели индуцированного интерферона-альфа (ИФН α) снижены у 80% в этой группе. Средний титр ИФН α у пациентов был 118 Ед./мл при норме 220 (190 ÷ 240).

При детальном анализе установлено, что у детей до 1 года в 1-м случае отмечались нормальные показатели, а в другом соответствовали 2-й степени недостаточности ИФН α , продукция ИФН γ при этом не была нарушена. Среди детей 1—3 лет у 2-х пациентов уровень продукции ИФН α соответствовал 1-й степени недостаточности, у 1-го — 2-й степени. Наряду с этим выявлены 1-я и 3-я степени недостаточности ИФН γ . В группе больных 4—7 лет преобладали пациенты с более выраженной степенью недостаточности интерфероновой защиты: недостаточность ИФН α 2-й степени наблюдалась у 3 детей, 3-й степени — у 1 ребёнка. В то же время показатели ИФН γ находились в пределах возрастных норм у 3 детей, а у 2-х соответствовали 1-й и 4-й степеням недостаточности.

Заключение

Таким образом, метапневмовирусная инфекция у наблюдавшихся детей характеризовалась частым развитием воспалительных изменений в бронхолёгочной системе, которые развивались в ранние сроки болезни у большинства больных, а также выраженными симптомами интоксикации. Для детей в возрасте до 1 года наиболее типичным было развитие обструктивного бронхита с явлениями дыхательной недостаточности 2—3 степени. Выявленные изменения в иммунной системе затрагивали в основном численность Т-хелперов и резерв продукции ИФН α .

Список литературы:

1. Хмилевская С.А., Зрячкин Н.И., Михайлова В.Е. Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций у детей и оценка эффективности противовирусной терапии. Журнал инфектологии. 2017; 9(1):17—21. doi:10.22625/2072-6732-2019-11-3-38-45
2. Соминина А.А., Писарева М.М., Бузицкая Ж.В., Осидак Л.В., Суховецкая В.Ф., Афанасьева О.И., и др. Особенности этиологии респираторных вирусных инфекций у госпитализированных больных в зависимости от демографических, социально-экономических факторов и предшествующей вакцинации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 14(3):74—84. doi:10.31631/2073-3046-2015-14-3-74-83

References:

1. Khmylevskaya S.A., Zryachkin N.I., Mikhailova V.E. Clinical-epidemiological peculiarities of acute respiratory infections in children from 3 to 12 years and evaluation of effectiveness of antiviral therapy. Zhurnal infekologii=Journal Infectology. 2017; 9(1):17—21. (in Russ.). doi:10.22625/2072-6732-2019-11-3-38-45
2. Sominina A.A., Pisareva M.M., Buzitskaya Zh.V., Osidak L.V., Sukhovetskaya V.F., Afanasyeva O.I. et al. Peculiarities of etiology of respiratory virus infections in hospitalized patients depending on the demographic, socioeconomic factors and previous vaccination. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccination. 2015; 14(3):74—84. (in Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2015-14-3-74-83

3. Савенкова М.С., Ветрова Е.Н., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Шабат М.Б. и др. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клиничко-лабораторного наблюдения. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(6):45–52. doi:10.20953/1817-7646-2022-6-45-54
4. Geppe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. М.: МедКом-Про; 2018:254.
5. Holsemer N., Nasvold J.J., Pohl K.J. Human metapneumovirus infection in hospitalized children. *Respir. Care*, 2020; 65(5):650–657. doi: 10.4187/respcare.07156
6. To K.K.W., Yip C.C.Y., Yuen K.Y. Rhinovirus — from bench to bedside. *J. Formosan Med. Assoc.* 2017; 116(7):496–504. doi:10.1016/j.jfma.2017.04.009
7. Калужских Т. И., Савиных Н. А., Савиных М. В., Утенкова Е. О. Особенности метапневмовирусной и боксавирусной инфекции у детей. Детские инфекции. 2020; 19(3):12–14. doi:10.22627/2072-8107-2020-19-3-12-14
8. Харламова Ф. С., Кладова О. В., Учайкин В. Ф., Чешик С. Г., Вартанян Р. В., Зверева Н. Н. Клиническая эффективность индуктора интерферонов при метапневмовирусной и боксавирусной респираторных инфекциях у детей. Журнал инфектологии. 2017; 9(1):17–21. <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/549/507>
9. Barr R., McGalliard R., Drysdale S. Human metapneumovirus in paediatric intensive care unit admissions in the United Kingdom 2006–2014. *J. Clin. Virol.* 2019; 112:15–19. doi:10.1016/j.jcv.2019.01.006
10. Choi M.J., Song J.Y., Yang T.U., Jeon J.H., Noh J.Y., Hong K.W. et al. Acute myopericarditis caused by human metapneumovirus. *Infect. Chemother.* 2016; 48(1):36–40. doi:0.3947/ic.2016.48.1.36
11. Naz R., Gut A., Urooj J., Urooj A., Amin S., Fatima Z. Etiology of acute viral respiratory infections common in Pakistan: A review. *Rev. Med. Virol.* 2018; 29(2):e2024. doi:10.1002/rmv.2024
12. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38:983–990. doi:10.1086/382536
13. Esposito S., Mastrolia M.V. Metapneumovirus infections and respiratory complications. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 37(4):512–521. doi:10.1055/s-0036-1584800
14. Нароган М.В., Рюмина И.И., Непша О.С., Бурменская О.В., Зубков В.В. Метапневмовирусная инфекция у недоношенного ребёнка с экстремально низкой массой тела при рождении. Описание клинического случая. Неонатология: новости, мнение, обучение. 2016; 2:97–102.
15. Яцышина С.Б. Пневмовирус в инфекционной патологии человека. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017; 6:95–105. doi:10.36233/0372-9311-2017-6-95-105
16. Russell C.J., Penkert R.R., Kim S., Hurwitz J.L. Human metapneumovirus: a largely unrecognized threat to human health. *Pathogens.* 2020; 9(2):109. doi:10.3390/pathogens9020109
17. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F., Tollefson S.J., House F.S., Heck J.M. et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J. Inf. Dis.* 2006; 163(3):387–395. doi: 10.1086/499274
18. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Орлова Е.Д. Метапневмовирусная инфекция у детей. Педиатр. 2020; 11(5):15–19.
19. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С., Григорьев С.Г. Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа у детей в стационарных условиях. Журнал инфектологии. 2018; 10(4):82–88. DOI:10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88
20. Определение интерферонового статуса, как показателя неспецифической резистентности организма человека: Практические рекомендации Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины». Под редакцией академика РАН, профессора Ф.И. Ершова. Москва, 2018:26. https://fedlab.ru/upload/medialibrary/bc9/Prakt-rek-IFN-status_FLM_-2018.pdf
21. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнатьева А.В., Мукашева Е.А., Панова А.Д. 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
22. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А., Карпова Л.С., Бакаев М.И., Леванюк Т.П., Бурцева Е.И., Лизнов Д.А. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20(4):28–39. doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39
3. Savenkova M.S., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Kraseva G.N., Abramova N.A., Shabat M.B., et al. Role of antiviral therapy in respiratory infections in children: analysis of clinical and laboratory observations. *Vopr. prakt. pediatr. = Clinical Practice in Pediatrics*; 2022; 17(6):45–54. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2022-6-45-54
4. Geppe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V., Kondyurina Ye.G., Malakhov A.B. Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, therapy, prevention: a clinical guidance. М.: MedCom-Pro; 2018:254. (In Russ.)
5. Holsemer N., Nasvold J.J., Pohl K.J. Human metapneumovirus infection in hospitalized children. *Respir. Care*, 2020; 65(5):650–657. doi: 10.4187/respcare.07156
6. To K.K.W., Yip C.C.Y., Yuen K.Y. Rhinovirus — from bench to bedside. *J. Formosan Med. Assoc.* 2017; 116(7):496–504. doi:10.1016/j.jfma.2017.04.009
7. Kaluzhskikh T.I., Savinykh N.A., Savinykh M.V., Utenkova E.O. Features of metapneumovirus and bocavirus infections in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(3):12–14. (In Russ.) doi:10.22627/2072-8107-2020-19-3-12-14
8. Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F., Cheshik S.G., Vartanyan R.V., Zvereva N.N. Clinical efficacy of an interferon inducer in metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in children. *Zhurnal infektologii=Journal Infectology*; 2017; 9(1):17–21. (In Russ.). <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/549/507>
9. Barr R., McGalliard R., Drysdale S. Human metapneumovirus in paediatric intensive care unit admissions in the United Kingdom 2006–2014. *J. Clin. Virol.* 2019; 112:15–19. doi: 10.1016/j.jcv.2019.01.006
10. Choi M.J., Song J.Y., Yang T.U., Jeon J.H., Noh J.Y., Hong K.W. et al. Acute myopericarditis caused by human metapneumovirus. *Infect. Chemother.* 2016; 48(1):36–40. doi: 10.3947/ic.2016.48.1.36
11. Naz R., Gut A., Urooj J., Urooj A., Amin S., Fatima Z. Etiology of acute viral respiratory infections common in Pakistan: A review. *Rev. Med. Virol.* 2018; 29(2):e2024. doi: 10.1002/rmv.2024
12. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38:983–990. doi:10.1086/382536
13. Esposito S., Mastrolia M.V. Metapneumovirus infections and respiratory complications. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 37(4):512–521. doi:10.1055/s-0036-1584800
14. Narogan M.V., Ryumina I.I., Nepsha O.S., Burmenskaya O.V., Zubkov V.V. Metapneumovirus infection in premature infant with extremely low birth weight. Clinical case. *Neonatologiya: novosti, mneniye, obuchenie=Neonatology: News, Opinions, Training*; 2016; 2:97–102. (In Russ.).
15. Yatsyshina S.B. Pneumoviruses in human infectious diseases. *Zhurnal microbiol. epidemiol. immunobiol.=Zh. Mikrobiol.* 2017; 6:95–105. (In Russ.). doi:10.36233/0372-9311-2017-6-95-105
16. Russell C.J., Penkert R.R., Kim S., Hurwitz J.L. Human metapneumovirus: a largely unrecognized threat to human health. *Pathogens.* 2020; 9(2):109. doi:10.3390/pathogens9020109
17. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F., Tollefson S.J., House F.S., Heck J.M. et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J. Inf. Dis.* 2006; 163(3):387–395. doi: 10.1086/499274
18. Sharipova E.V., Babachenko I.V., Orlova E.D. Metapneumovirus infection in children. *Pediatr=Pediatrician.* 2020; 11(5):13–19. (In Russ.)
19. Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S., Grigoriev S.G. Antiviral therapy of acute respiratory viral infection and influenza in children in a hospital. *Zhurnal infektologii=Journal Infectology.* 2018; 10(4):82–88. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-82-88
20. Determination of interferon status, as an indicator of non-specific resistance of the human body: Practical recommendations of the Association of laboratory and organizations «Federation of Laboratory Medicine». Ed. by academicians of RAS, Professor F.I. Ershov. Moscow, 2018:26. (In Russ.). https://fedlab.ru/upload/medialibrary/bc9/Prakt-rek-IFN-status_FLM_-2018.pdf
21. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignatjeva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D. et al. Features of the circulation of ARVI pathogens during emergence and widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika=Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022; 21(4):16–26. (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
22. Sominina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A., Karpova L.S., Bakaev M.I., Levanyuk T.P., Burtseva E.I., Lioznov D.A. Interference of SARS-CoV-2 with other Respiratory Viral infections agents during pandemic. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika=Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021; 20(4):28–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>

Статья поступила 28.12.23

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

Роль кишечной микробиоты в развитии дисфункции желчевыводящей системы у детей

КОВАЛЕВА О. В.^{1,2}, ЛИТЯЕВА Л. А.¹, ЖИЛЕНКОВА О. Г.³

¹Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России

²ООО Медицинский центр «Диметра», Оренбург

³Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

Цель: изучить состояние кишечной и билиарной микробиоты у детей с дисфункцией кишечника и желчного пузыря и определить особенности компонентного состава билиарной микробиоты. **Методы:** Проведено обследование 20 детей с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Определяли наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (с помощью водородного дыхательного теста (ВДТ) с лактулозой), микробные маркеры кишечной и билиарной микробиоты (методом газовой хромато-масс-спектрометрии). Также проводили микроскопию желчи (фазово-контрастная световая микроскопия), полученной при дуоденальном зондировании. **Результаты:** У всех детей с СРК верифицирован СИБР в тонкой кишке, с недостаточностью функции илеоцекального клапана у половины из них, ассоциированный с гипомоторной дискинезией желчного пузыря. При микроскопии желчи было обнаружено большое количество кристаллов и лейкоцитов. Исследование микробных маркеров кишечной и билиарной микробиоты у всех детей с СРК и СИБР выявило избыточный бактериальный ассоциативный рост грамотрицательных условно-патогенных бактерий (УПБ) в совокупности с вирусами семейства *Herpes*. Регистрировалось повышение уровня липополисахаридов (ЛПС) (превышение нормы в 2 раза) и дефицит микробных маркеров основных групп микроорганизмов (анаэробных бактерий), отвечающих за процессы метаболизации в энтерогапатической циркуляции (плазмалоген менее 50 мкг/мл). В желчи выявлен избыточный рост 28 видов УПБ в диагностически значимых концентрациях, сопряженных с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря и литогенностью желчи.

Заключение: Установлено нарушение билиарной микробиоты с увеличением пропорции грамотрицательных условно-патогенных бактерий, спектр которых был близок к таковому кишечника и сопряженность их с дискинезией кишечника и желчевыводящих путей.

Ключевые слова: микробиота кишечника, микробиота желчи, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, дети

The role of intestinal microbiota in the development of dysfunction of the biliary system in children

Kovaleva O. V.^{1,2}, Lityaeva L. A.¹, Zhilenkova O. G.³

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

²Medical Center «Dimetra», Orenburg

³Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, Russia

Objective: to study the state of the intestinal and biliary microbiota in children with intestinal and gallbladder dysfunction and to determine the features of the component composition of the biliary microbiota. **Methods:** We examined 20 children with irritable bowel syndrome (IBS). The presence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome was determined (using a hydrogen breath test with lactulose), microbial markers of the intestinal and biliary microbiota (using gas chromatography-mass spectrometry). We also performed microscopy of bile (phase-contrast light microscopy) obtained through duodenal intubation. **Results:** In all children with IBS, SIBO was verified in the small intestine, with insufficiency of the ileocecal valve in half of them, associated with hypomotor dyskinesia of the gallbladder. Microscopy of the bile revealed a large number of crystals and leukocytes. A study of microbial markers of intestinal and biliary microbiota in all children with IBS and SIBO revealed excessive bacterial associative growth of gram-negative opportunistic bacteria in combination with viruses of the *Herpes* family. An increase in the level of lipopolysaccharides (2 times higher than normal) and a deficiency of microbial markers of the main groups of microorganisms (anaerobic bacteria) responsible for metabolization processes in the enterohepatic circulation (plasmalogen less than 50 µg/ml) were recorded. Excessive growth of 28 species of opportunistic bacteria was detected in bile in diagnostically significant concentrations associated with hypomotor dysfunction of the gallbladder and lithogenicity of bile. **Conclusion:** A violation of the biliary microbiota was established with an increase in the proportion of gram-negative opportunistic bacteria, the spectrum of which was close to that of the intestine and their association with intestinal and biliary dyskinesia.

Keywords: intestinal microbiota, bile microbiota, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), children

Для цитирования: Ковалева О.В., Литяева Л.А., Жиленкова О.Г. Роль кишечной микробиоты в развитии дисфункции желчевыводящей системы у детей. Детские инфекции. 2024; 23(1):18-24. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-18-24

For citation: Kovaleva O.V., Lityaeva L.A., Zhilenkova O.G. The role of intestinal microbiota in the development of dysfunction of the biliary system in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):18-24. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-18-24

Информация об авторах:

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

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

Жиленкова Ольга Геннадьевна (Zhilenkova O.), к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории биологии бифидобактерий МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского; o.g.zhilenkova@yandex.ru; <https://orcid.org/><https://orcid.org/0000-0003-3206-6648>

Микрофлора пищеварительного тракта, будучи первичной мишенью приложения любых соединений экзогенного и эндогенного происхождения, находится во взаимосвязи с печенью через энтерогапатическую систему. Увеличение пропорции грамотрицательных условно-патогенных бактерий при дисбалансе

кишечной микробиоты ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов. Последние, нарушая кишечный барьер, проникают через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровоснабжения, а затем через воротную систему в печень.

Кишечная микробиота в процессе кишечно-печеночной рециркуляции способна осуществлять биотрансформацию желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в различные метаболиты. Первичные желчные кислоты (ЖК) (холевая, хенодезоксихолевая) синтезируются из холестерина. Они конъюгируются с глицином и таурином, превращаясь в гликохолевую и в гликохенодезоксихолевую или таурохолевую (таурохенодезоксихолевую) кислоты [1, 2, 3]. Конъюгированные ЖК по билиарным протокам попадают в желчный пузырь, где концентрируются в ответ на поступление пищи с желчью, затем попадают в двенадцатиперстную кишку, где эмульгируют пищевые жиры.

Кишечная микробиота, способствуя деконъюгированию, дегидронированию, дегидроксилированию в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке, изменяет химическое разнообразие ЖК [4].

ЖК выполняют принципиально важные функции. К ним относятся выведение многих продуктов метаболизма (холестерин и билирубин) из организма через фекалии, абсорбция и переваривание липидов и жирорастворимых витаминов в кишечнике и вместе с иммуноглобулином А, секретлируемого эпителием желчных протоков, обладают антимикробными свойствами, которые ингибируют рост и адгезию бактерий, тем самым защищая от инфекций в билиарном тракте.

Установлена важная роль кишечной микробиоты не только в образовании вторичных ЖК, но и в качестве регулятора синтеза первичных ЖК в печени [5]. В присутствии кишечной микробиоты уровень ЖК в желчном пузыре снижается. Наличие кишечной микробиоты увеличивает гидрофобность пула ЖК и генерирует их профили.

Кишечные бактерии регулируют метаболизм желчных кислот посредством активности гидролазы желчных солей, деконъюгирующей желчные кислоты и активности 7 альфа-дегидроксилазы, превращающей первичные желчные кислоты во вторичные [6]. Ферментативная активность этого феномена существует только в ограниченном количестве кишечных бактерий, принадлежащих к роду *Clostridium spp.* [7], повышенное содержание которых может привести к более высокому уровню вторичных ЖК, связанных с более высокой секрецией желчного холестерина. Это способствует повышению литогенности желчи и образованию желчных камней.

Желчный пузырь также, как и кишечник, содержит сложную микробиоту, а слизистая оболочка его служит химическим, механическим и иммунологическим барьером, препятствующим контаминации желчного пузыря условно-патогенными и патогенными бактериями из верхних отделов ЖКТ. Препятствие потоку желчи (сужение желчных протоков по разным причинам) негативно отражается на микробиоте как кишечной, так и билиарной, что повышает проницаемость слизисто-эпителиального барьера и восприимчивость к инфекциям [8, 9].

Роль кишечной микробиоты в функционировании энтерогепатической системы определяет актуальность ис-

следования её роли в развитии дискинезии кишечника и желчевыводящей системы.

Цель: изучить состояние кишечной и билиарной микробиоты у детей с дисфункцией кишечника и желчного пузыря и определить особенности компонентного состава билиарной микробиоты.

Материалы и методы исследования

Проведено клиничко-лабораторное наблюдение 20 детей с диагнозом синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Для подтверждения диагноза, помимо клиничко-анамнестических данных, было проведено лабораторное исследование, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, исследование кала на яйца глистов и простейших, УЗИ внутренних органов.

Для выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) проводился водородный дыхательный тест с лактулозой с использованием прибора Gastrolyzer-2, производства Bedford scientific LTD (Великобритания). За 12 ч до исследования детям запрещали прием пищи для минимизации базовой экскреции водорода. Тест проводили натощак, измеряли исходную концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе, затем через каждые 20 мин в течение 3 ч после пероральной нагрузки раствором лактулозы (1 г/кг, не более 20 г) в 100 мл воды. Использовали препарат Дюфалак, содержащий лактулозу 667 мг в 1 мл. Концентрацию водорода измеряли в показателях ppm. Критериями СИБР были: увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (>10 ppm) в течение первых 40–60 мин исследования и ускорение «пика» его нарастания.

С целью выявления видового состава микробиоты тонкой кишки использовался метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) мазков крови с определением профиля микробных маркеров (ФС2010/038 от 24.02.2010) в лаборатории бифидобактерий ФБУН МНИЦЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Исследовали видовой состав и количественное содержание микробиоты кишечника с определением микробных маркеров в крови, показатели эндотоксина и плазмалогена, отражающего дефицит анаэробных бактерий, играющих важную роль в образовании вторичных ЖК. Помимо этого, определяли соотношение бактерий групп *Firmicute/Bacteroides*, количественное содержание основных групп нормобиоты.

Для выявления функции желчного пузыря, изучения состава желчи, исключения паразитарных инвазий у 6 из 20 детей было проведено дуоденальное зондирование с микроскопией желчи и проведением исследования мазка желчи методом ГХ-МС. Проведение дуоденального зондирования выполнялось по стандартной методике. В качестве желчегонного средства использовался раствор сорбита. Для изучения морфологической картины пузырной желчи применялся метод микроскопии. Желчь порции «В» в объеме 3 мкл наносилась в виде капли на поверхность обезжиренного шлифованного кварцевого стекла, высушивалась при комнатной температуре 25°C в течение суток. Просмотр препаратов

производили методом фазово-контрастной световой микроскопии, а также с использованием иммерсионной микроскопии при помощи микроскопа Axiostar plus (K. Zeiss, Германия) (объективы $\times 10$ и $\times 100$).

О видовом составе микробиоты желчи судили по профилю микробных маркеров, определенных с помощью ГХ-МС, с последующей реконструкцией состава и структуры микробного сообщества с помощью программ автоматического анализа и обработки данных [10]. В основе метода — высокоточное определение специфических маркерных молекул, входящих в состав клеточных липидов микроорганизмов, а также являющихся их специфическими метаболитами. Исследования проведены в лаборатории бифидобактерий ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (г. Москва). Для количественного видового анализа микробных сообществ использовали 50 мг лиофилизированного биоматериала. Содержание индивидуальной жирной кислоты рассчитывали как процент от общего количества жирных кислот [11]. Высушенный биоматериал (желчь порции «А») подвергали кислотному метанолизу при температуре 80°C в течение 50 минут, при котором молекулярные маркеры высвобождаются из сложных липидов микроорганизмов и других клеток образца в виде метиловых эфиров и диметилацеталей. Продукты экстрагировали гексаном и повергали дериватизации для улучшения хроматографической подвижности гидроксикислот и стеролов. На этапе пробоподготовки в пробу вводили внутренний стандарт — дейтерированная тридекановая кислота, по которому в дальнейшем проводили количественный расчет. С помощью автосемплера вводили 2 мкл пробы в газовый хроматограф «МАЭСТРО ГХ — 7820 А» с селективным масс-детектором ионов 5975 series MSD Agilent Technologies Inc (США).

Селективно регистрировали специфические ионы, характерные для маркерных соединений, в избранных интервалах времени (режим регистрации выбранных ионов, Single Ion Monitoring, SIM). Суммарно в режиме SIM регистрируются 37 спектральных линий (масс ионов), которые перекрывают 150 таксономически значимых маркеров микроорганизмов [11].

Результаты и их обсуждение

Дети обратились в ООО «Медицинский центр «Диметра» с жалобами на периодические боли в животе (100%), боли в правом подреберье (90%), метеоризм (70%), избирательный аппетит (60%), запоры (урегулирование дефекаций до 2–3 раз в неделю) (50%), периодически возникающий частый, жидкий, непереваренный стул (30%), сочетание запоров и диареи (20%), кожные высыпания (30%). Дети были в возрасте 7–14 лет. Мальчиков — 14, девочек — 6.

У всех детей данные жалобы возникли в течение последних двух лет, развивались постепенно.

Из анамнеза жизни известно, что все дети были из группы высокого риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ). Отягощенный акушерский анамнез (ОАА): перенесенные мед. аборт, выкидыши на ранних сроках, замершие беременности были

у 20% матерей. Беременность у женщин протекала на фоне анемии легкой степени тяжести (70%), раннего токсикоза (100%), угрозы прерывания (30%), гестоза (60%), ОРВИ (30%) (рис. 1). Роды произошли в срок 39–40 недель, были физиологичными, без осложнений. Стимуляцию родовой деятельности получали 10% матерей.

Дети родились с нормальными весо-ростовыми показателями (вес 3400 ± 300 г, рост 53 ± 2 см), с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов (12 детей), 8/8 баллов (8 детей).

Следует отметить, что у всех детей со 2–3 дня жизни возникла физиологическая желтуха, которая сопровождалась повышением билирубина в среднем 127 ± 28 мкмоль/л за счет непрямой фракции и имела пролонгированное течение (более 1 месяца). Помимо этого, с первых дней жизни у них регистрировались функциональные нарушения кишечника в виде метеоризма (100%), кишечных колик (100%), запоров (30%), у 10% детей имела место вторичная лактазная недостаточность.

Дети находились на грудном вскармливании до 6–8 месяцев (50%), до 1 года (30%), до 1 года 6 месяцев (20%). У 30% детей с 6–8 месяцев жизни стали регистрироваться проявления атопического дерматита.

При объективном осмотре было выявлено, что все пациенты были нормального телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы у половины из них (50%) были сухими, бледноватыми (30%), с элементами аллергической сыпи (30%).

При пальпации живота отмечалась болезненность в околопупочной области (100%), правой и левой подвздошных областях (50%), в правом подреберье (10%). Язык почти у всех детей (90%) был обложен бело-серым налетом у корня, у 10% был «географическим».

У половины детей стул был нерегулярный — 2–3 раза в неделю, дефекация сопровождалась натуживанием, болезненными ощущениями, каловые массы имели фрагментированный характер, по Бристольской шкале кала — тип 1, 2. У 30% детей стул был 4–5 раз за сутки, непереваренный, по Бристольской шкале кала — тип 5, 6. У 20% детей отмечалось сочетание запоров и частото кашицеобразного, непереваренного стула. Следует отметить, что после акта дефекации у всех детей отмечалось купирование абдоминальных болей.

Результаты проведенного лабораторного исследования показали, что в общем анализе крови и мочи патологии не было.

Исследование кала на яйца глистов и простейших не выявило наличия паразитарных заболеваний.

В копрограмме у всех детей имела место стеаторея (нейтральный жир + + +), у 60% — амилорея (+ + / + + +), у 50% — регистрировались признаки воспаления (слизь + +, лейкоциты до 10–12 в поле зрения), кокки и палочки в большом количестве были у 80% обследованных.

При проведении УЗИ внутренних органов было выявлено утолщение стенок желчного пузыря (100%), ла-

бильный перегиб желчного пузыря (80%), признаки сгущения желчи (60%).

Всем детям проводился водородный дыхательный тест с лактулозой. После первого измерения уровня водорода (натошак) последующий замер производили через 20 минут, затем с интервалом каждые 20 минут, в течение 3 часов.

В результате исследования было выявлено, что базальный уровень водорода в выдыхаемом воздухе у всех детей был в норме (0–2 ppm), регистрировалось повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в течение первых 60 минут исследования более, чем на 10 ppm, что свидетельствовало о ферментации лактулозы бактериями тонкой кишки и о синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Измерение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе каждые 20 минут в течение трех часов показало, что у 50% детей она постоянно нарастала, достигнув пика к 80–100 минуте, что свидетельствует о недостаточности илеоцекального клапана (рис. 2).

У других 50% детей концентрация водорода снизилась до базального уровня к 80-й минуте, затем на 120-й она вновь повысилась более, чем на 10 ppm, что свидетельствовало о полноценной функции илеоцекального клапана, нормальном времени oro-цекального транзита и ферментации лактулозы микрофлорой толстого отдела кишечника (рис. 3).

У большинства детей (60%) во время исследования субъективно появились жалобы на вздутие живота и жидкий стул, у 10% были жалобы на слабость и головную боль. Эти симптомы также свидетельствовали в пользу синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

С учетом жалоб на изменение частоты стула у части пациентов (30%) до 4 и более раз за сутки, у другой части (50%) — количество дефекаций было менее 2–3 раз в неделю, у всех детей нарушение формы и консистенции каловых масс, наличие абдоминальных болей с частотой 1–2 раза в неделю в течение последних 6 месяцев, связь этих болей с актом дефекации и улучшение состояния пациентов после акта дефекации, периодически возникающий синдром метеоризма, а также на основании отсутствия патологических изменений в общем анализе крови и наличия в копрограмме признаков воспаления (слизь ++, лейкоциты до 10–12 в поле зрения), детям был выставлен диагноз СРК с запором (50%), СРК с диареей (30%), смешанного СРК (20%). На основании результатов проведенного водородного дыхательного теста с лактулозой — у всех детей имел место СИБР в тонкой кишке, у половины из них — в сочетании с недостаточностью илеоцекального клапана.

Принимая во внимание периодически возникающие боли в правом подреберье, а также результаты УЗИ желчного пузыря (утолщение стенок желчного пузыря (100%), лабильный перегиб желчного пузыря (80%), признаки сгущения желчи (60%), у детей регистрировались дисфункции желчного пузыря.

Исследования микробных маркеров микробиоты тонкой кишки методом ГХ-МС показало, что у всех де-

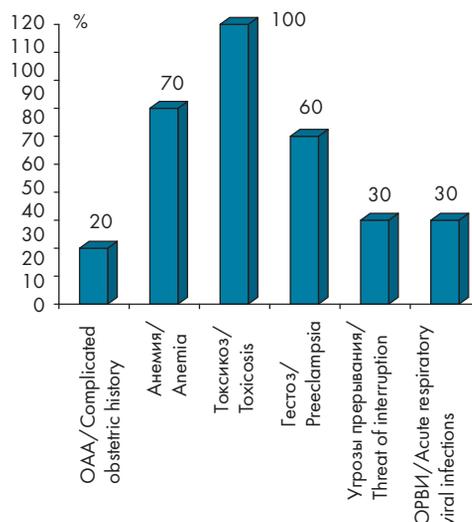


Рисунок 1. Антенатальные факторы риска
Picture 1. Antenatal risk factors

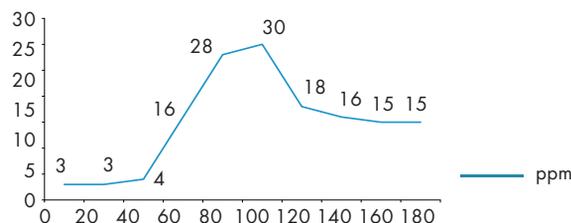


Рисунок 2. Показатели водорода в выдыхаемом воздухе у детей с СИБР
Picture 2. Hydrogen levels in exhaled air in children with small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO)

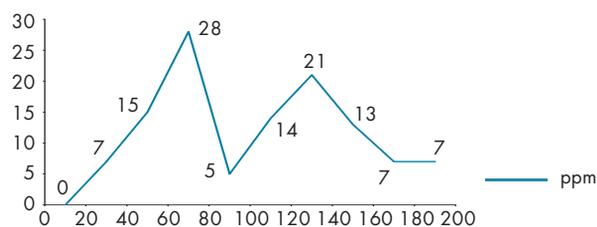


Рисунок 3. Показатели водорода в выдыхаемом воздухе у детей с СИБР и нормальным функционированием илеоцекального клапана
Picture 3. Hydrogen levels in exhaled air in children with small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and normal ileocecal valve function

тей регистрировался избыточный бактериальный рост условно-патогенных бактерий в ассоциациях от 2 до 15 видов. Наиболее часто регистрировались *Eggertella lenta* (80%), *Staphylococcus aureus* (80%), *Blautia coccoides* (70%), *Clostridium histolyticum* (70%). Реже встречались *Peptostreptococcus anaerobicus* 18623 (30%), *Streptococcus* spp. (30%), *Clostridium tetani* (30%). *Staphylococcus epidermidis* (30%), *Helicobacter pylori* (30%) (табл. 1).

Таблица 1. Наиболее частые представители условно-патогенных бактерий в тонкой кишке у детей с СРК и СИБР
Table 1. The most common representatives of opportunistic bacteria in the small intestine in children with irritable bowel syndrome and SIBO

Название микроорганизма/ Name of microorganism	Средний показатель/ Average	Максимальный показатель/ Maximum indicator	Минимальный показатель/ Minimum indicator	Норма/ Norm
<i>Eggerthella lenta</i>	162	287	63	68
<i>Staphylococcus aureus</i>	380	594	255	120
<i>Blautia coccoides</i>	26	98	0	0
<i>Clostridium hystolyticum</i>	136	482	0	0

Таблица 2. Показатели количественного уровня представителей нормальной микробиоты тонкой кишки у детей с СРК и СИБР
Table 2. Indicators of the quantitative level of representatives of the normal microbiota of the small intestine in children with IBS and SIBO

Название микроорганизма/ Name of microorganism	Средний показатель/ Average	Максимальный показатель/ Maximum indicator	Минимальный показатель/ Minimum indicator	Норма/ Norm
<i>Propionibacterium Freudenreichii</i>	1430	2488	296	4480
<i>Lactobacillus spp.</i>	2124	7463	0	6613
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	2343	3810	237	5067
<i>Eubacterium</i>	3442	5958	0	6912

Помимо этого, у части детей имели место маркеры избыточного роста *Peptostreptococcus anaerobicus* 17642 (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Clostridium propionicum* (20%), *Clostridium ramosum* (20%), *Clostridium mucosalis* (20%), *Clostridium perfringens* (20%), *Streptococcus mutans* (20%), *Propionibacterium jensenii* (20%) (рис. 4).

Следует отметить, что у части пациентов обнаружались маркеры вирусов *Herpes* (30%), Эпштейна-Барр (20%).

У всех обследованных детей было снижение уровня *Propionibacterium freudenreichii* (100%), у большинства (60%) был низкий показатель *Lactobacillus spp.*, у двоих детей маркеры *Lactobacillus spp.* вообще отсутствовали. У 70% обследованных регистрировалось резкое снижение уровня маркеров *Bifidobacterium bifidum*, у 30% имело место снижение *Eubacterium* (табл. 2).

У всех детей было выявлено клинически значимое повышение эндотоксина в крови (более 0,5 нмоль/мл), что является маркером повышения проницаемости кишечной стенки [12]. Почти у всех детей (90%) выявлено снижение плазмалогена (менее 50 мкг/мл), свидетельствующих о нарушении окисления полиненасыщенных жирных кислот и выброса холестерина из клеток [13].

У части детей (30%) было проведено дуоденальное зондирование. В ходе исследования у всех детей было выявлено замедление времени появления желчи порции В (через 30–40 минут после введения раствора сорбита), что говорит о гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей, а также регистрировалось увеличение объема желчи порции В, что свидетельствует о гипотонии мышц желчного пузыря.

При макроскопии желчь порции В у этих детей отличалась скоплением большого количества слизи, была вязкой, осадок выпадал в виде хлопьев слизи. Ph желчи порции В была нормальной (в среднем 6,5–7,5). При микроскопии желчи регистрировалось большое количество лейкоцитов, кристаллов.

Исследование желчи методом газовой хромато-массспектрометрии выявило превышение количества микробных маркеров в 2 и более раза (относительно нормы) от 13 до 28 видов микроорганизмов. У всех обследованных отмечалось повышение таких бактерий, как *Clostridium hystolyticum/Str. pneumonia*, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, *Actinomyces spp.*, *Pseudonocardia spp.*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium spp.* (группа *C. tetani*), *Staphylococcus aureus*, *Blautia coccoides*. У 2 детей были выявлены маркеры *Streptococcus spp.*, *Bacillus cereus*, *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium mucosalis*, *Aspergillus spp.*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus mutans* (анаэробные), *Nocardia asteroides*, Эпштейна-Барр вирус. У одного ребенка выявлялись маркеры *Eggerthella lenta*, *Propionibacterium spp.*, *Fusobacterium spp./Haemophilus spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Rhodococcus*, *Prevotella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Propionibacterium jensenii*, *Mycobacterium spp.* (рис. 5).

Сопоставление спектра микробных маркеров кишечника и желчи у этих детей показало идентичность состава бактерий тонкой кишки и желчи. Однако спектр микробных маркеров желчи был более разнообразным по сравнению со спектром таковых тонкой кишки.

У детей с синдромом раздраженного кишечника, синдромом избыточного бактериального роста в тон-

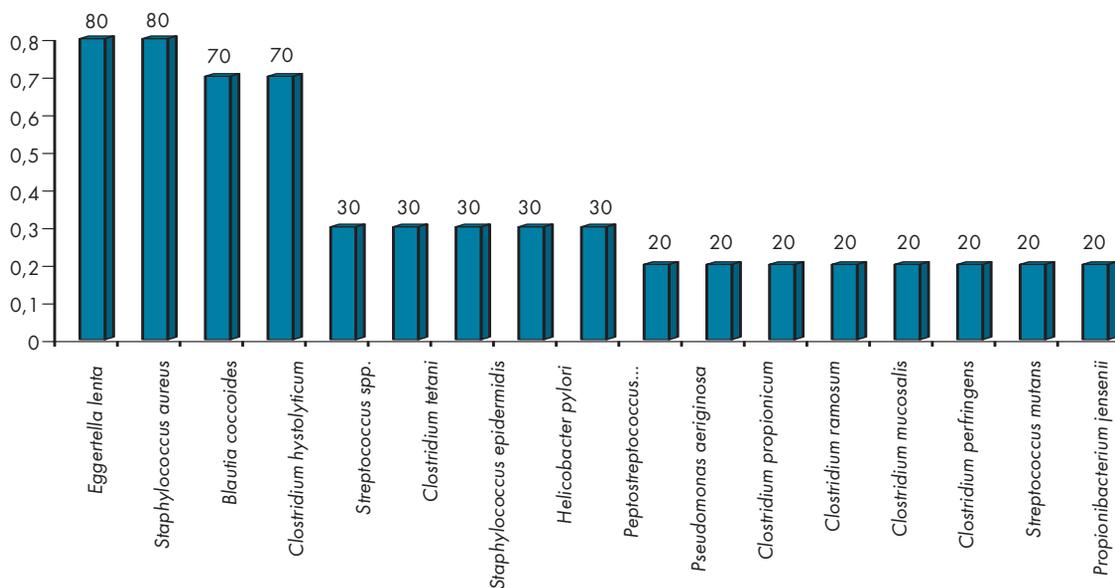


Рисунок 4. Микробный пейзаж тонкой кишки у детей с СРК и СИБР
Picture 4. Microbial landscape of the small intestine in children with irritable bowel syndrome and SIBO

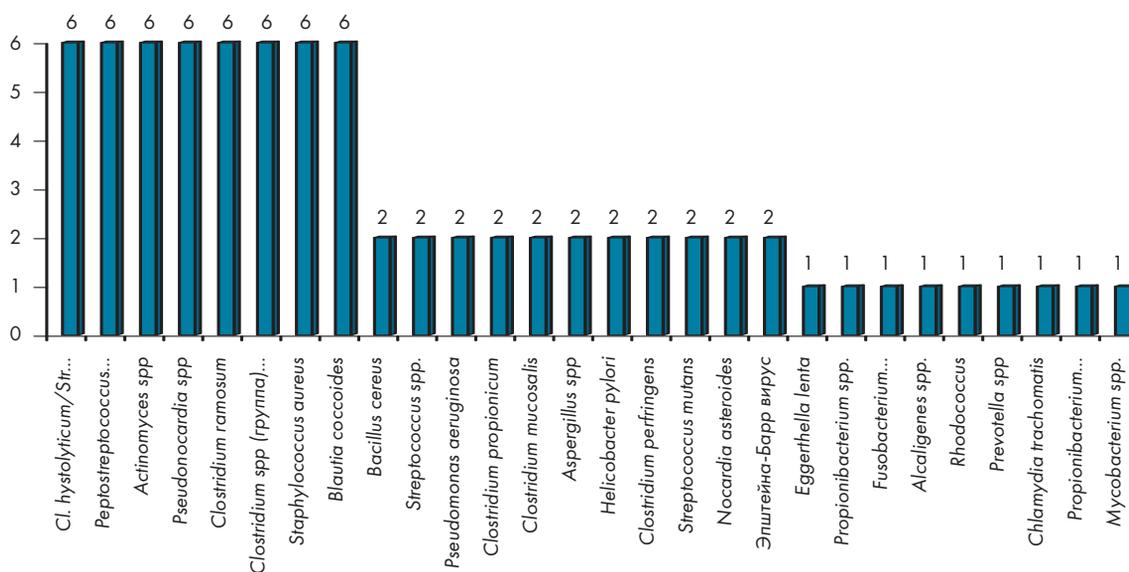


Рисунок 5. Микробный пейзаж желчи
Picture 5. Microbial landscape of bile

кой кишке выявлена гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей, обусловленная дефицитом основных групп микроорганизмов, отвечающих за выполнение ключевых метаболических функций и поддерживающих гомеостаз и барьерную функцию кишечника, разбалансировка которых привела к запуску метаболических нарушений в энтерогепатической системе.

Нарушение синтеза и метаболизации желчных кислот и барьерной функции слизистой оболочки желчного пузыря привело к развитию дисбиотических изменений билиарной микробиоты и повышению литогенности желчи.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что у всех детей группы риска с СРК верифицирован синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке с недостаточностью илеоцекального клапана у половины из них и дискинезией кишечника и желчевыводящих путей.

Нарушения микробиоты кишечника, ассоциированные с повышением проницаемости слизисто-эпителиального кишечного барьера, способствовали контаминации желчного пузыря условно-патогенными бактериями верхних отделов кишечника с развитием дискинезии желчевыводящих путей и нарушением билиарной микробиоты.

Список литературы:

1. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Маткаш В.В. Болезни печени и кишечный микробиом. Российский педиатрический журнал. 2018; 21(6):366–377. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-366-377>
2. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res.* 2015; 56(6):1085–99.
3. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 2016; 7(1):22–39.
4. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006; 47(2):241–59.
5. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013; 17(2):225–35.
6. Jones BV, Begley M, Hill C, Gahan CG, Marchesi JR. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(36):13580–5.
7. Funabashi M., Grove T. L., Wang M., Varma Y., McFadden M. E., Brown L. C., et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome. *Nature.* 2020; 582:566–570.
8. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2012; 7(1):99–122.
9. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willén R, Bengmark S. The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *Eur Surg Res.* 1993; 25:11–9.
10. Баранов В.М., Осипов Г.А., Мухамедиева Л.Н., Белобородова Н.В., Пахомова А.А., Родионова Т.А. Оценка микрoэкологического статуса человека методом хроматомасс-спектрометрии. Новая медицинская технология. МЗ РФ № НЮ-40006, 17.08.2009.
11. Попов Д.А., Овсиенко С.Т., Осипов Г.А., Вострикова Т.Ю. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 5:54–58.
12. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., и соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1):202.
13. Полякова С.И., Засурцев Г.В., Паршина П.В., Кобринский Б.А. Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(4):14–24.

References:

1. Volyneec G.V., Havkin A.I., Skvorcova T.A., Nikitin A.V., Matkash V.V. Liver diseases and intestinal microbiome. *Russkij Pediatricheskij zhurnal=Russian Pediatric Journal.* 2018; 21(6):366–377. (in Russ.) <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-366-377>
2. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res.* 2015; 56(6):1085–99.
3. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 2016; 7(1):22–39.
4. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006; 47(2):241–59.
5. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013; 17(2):225–35.
6. Jones BV, Begley M, Hill C, Gahan CG, Marchesi JR. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(36):13580–5.
7. Funabashi M., Grove T. L., Wang M., Varma Y., McFadden M. E., Brown L. C., et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome. *Nature.* 2020; 582:566–570.
8. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2012; 7(1):99–122.
9. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willén R, Bengmark S. The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *Eur Surg Res.* 1993; 25:11–9.
10. Baranov V.M., Osipov G.A., Muhamedieva L.N., Beloborodova N.V., Pahomova A.A., Rodionova T.A. Assessment of human microecological status using gas chromatography-mass spectrometry. *New medical technology. Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii № NYU-40006, 17.08.2009* (in Russ.)
11. Popov D.A., Ovsienko S.T., Osipov G.A., Vostrikova T.YU. An accelerated method for identifying bacteremia pathogens using the gas chromatography-mass spectrometry method. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika=Clinical Laboratory Diagnostics.* 2013; 5:54–58. (in Russ.)
12. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(1):202. (in Russ.)
13. Polyakova S.I., Zasurev G.V., Parshina P.V., Kobrinskij B.A. Prospects for diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2021; 66(4):14–24. (in Russ.)

Статья поступила 28.12.23

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

Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении некротизирующего энтероколита у новорожденных

Бочкова Л. Г., Эйберман А. С., Черненко Ю. В.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

Лечение некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных остается актуальной проблемой в связи с риском тяжелых осложнений и высокой летальностью у этих пациентов. Поиск новых лечебных технологий, позволяющих уменьшить количество неблагоприятных исходов и улучшить качество жизни детей является одной из современных задач неонатологии.

Цель исследования: изучить клинические результаты применения лекарственного препарата Цитофлавин® (янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин) в составе комплексной терапии при консервативном лечении НЭК у новорожденных.

Материалы. Под наблюдением находился 151 недоношенный новорожденный с НЭК I–II стадии. Основную группу составили 78 младенцев с НЭК, лечение которых включало цитофлавин. Группу сравнения составили 73 младенца с НЭК, лечение которых проводилось по традиционной схеме. **Результаты.** При анализе течения раннего неонатального периода выявлено, что продолжительность ИВЛ у детей основной группы была достоверно короче ($36,3 \pm 4,9$ дней) по сравнению со второй группой ($58,7 \pm 4,8$ дней). Восстановление пассажа кишечника у детей, получавших цитофлавин, произошло через $62,4 \pm 11,0$ часа, что значительно быстрее, чем в группе сравнения ($98,2 \pm 10,4$ часа). Количество детей в основной группе, переведенных в хирургическое отделение ($6,41\%$) было значительно меньше по сравнению с количеством тяжелых осложнений во второй группе ($15,06\%$).

Заключение. Положительным результатом воздействия метаболической терапии с применением цитофлавина на течение НЭК у новорожденных является достоверное укорочение сроков их лечения с последующим переводом на физиологический способ питания и снижение частоты развития тяжелых хирургических осложнений.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, некротизирующий энтероколит, цитофлавин

Efficacy of Metabolic Therapy in the Complex Treatment of Necrotizing Enterocolitis in Newborns

Bochkova L. G., Eiberman A. S., Chernenkov Y. V.

Saratov State Medical University of V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

Treatment of necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns remains an urgent problem due to the risk of severe complications and high mortality in these patients. The search for new therapeutic technologies to reduce the number of adverse outcomes and improve the quality of life of children is one of the modern tasks of neonatology. The **aim** of the study was to study the clinical results of the use of Cytoflavin® (succinic acid, inosine, nicotinamide, riboflavin) as part of complex therapy in the conservative treatment of NEC in newborns. **Materials.** A total of 151 premature newborns with stage I–II NEC were monitored. The study group consisted of 78 infants with NEC whose treatment included cytoflavin. The comparison group consisted of 73 infants with NEC who were treated according to the traditional regimen. **Results.** When analyzing the course of the early neonatal period, it was revealed that the duration of mechanical ventilation in the children of the main group was significantly shorter (36.3 ± 4.9 days) compared to the second group (58.7 ± 4.8 days). Restoration of intestinal passage in children treated with cytoflavin occurred in 62.4 ± 11.0 hours, which is significantly faster than in the comparison group (98.2 ± 10.4 hours). The number of children in the study group transferred to the surgical department (6.41%) was significantly lower compared to the number of severe complications in the second group (15.06%). **Conclusion.** A positive result of the effect of metabolic therapy with the use of cytoflavin on the course of NEC in newborns is a significant shortening of the duration of their treatment with subsequent transfer to a physiological method of nutrition and a decrease in the incidence of severe surgical complications.

Keywords: premature newborns, necrotizing enterocolitis, cytoflavin

Для цитирования: Бочкова Л.Г., Эйберман А.С., Черненко Ю.В. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении некротизирующего энтероколита у новорожденных. Детские инфекции. 2024; 23(1):25-28. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-25-28

For citation: Bochkova L.G., Eiberman A.S., Chernenkov Y.V. Efficacy of Metabolic Therapy in the Complex Treatment of Necrotizing Enterocolitis in Newborns. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):25-28. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-25-28

Информация об авторах:

Эйберман Александр Семенович (Eiberman A.), д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Россия; aberman@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5663-9220>

Бочкова Лариса Геннадьевна (Bochkova L.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; Lu_lg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4634-3696>

Черненко Юрий Валентинович (Chernenkov Yu.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; chernenkov64@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>

Некротизирующий энтероколит (НЭК) остается наиболее сложной и наименее изученной проблемой недоношенных детей, причем 7% из них — дети с массой тела при рождении от 500 до 1500 г с гестационным возрастом менее 32 недель.

Ведущим звеном в патогенезе НЭК считается гипоксия и нарушение брыжеечного кровотока, которые способствуют нарушению структуры слизистого слоя ки-

шечника, проникновению микробов в кровеносные сосуды. Последующий цитокиновый каскад с развитием воспалительной реакции кишечника усугубляет процесс нарушения целостности кишечной стенки вплоть до её некроза [1, 2]. Учитывая высокий уровень смертности (20–30%), актуальным является внедрение перспективных фармакологических решений, позволяющих ограничить очаг поражения кишечной стенки и снизить час-

тоту тяжелых осложнений у недоношенных новорожденных [3, 4, 5].

Гипоксия плода развивается вследствие патологического течения беременности и приводит к рождению недоношенного ребенка с дыхательными нарушениями. Глубоконедоношенный новорожденный не способен адекватно пережить массивную перестройку кровообращения, что приводит к гемодинамическим расстройствам. В результате присоединения метаболического ацидоза усугубляется нарушение кровообращения во всех тканях, включая кишечник [6, 7, 8].

В настоящее время в качестве эффективных антигипоксантов рассматриваются лекарственные препараты, содержащие естественные метаболиты и регуляторы интрацеллюлярного энергетического обмена. К таким лекарственным средствам можно отнести препарат Цитофлавин® (янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин) (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) который является одним из немногих цитопротекторов, эффективность и безопасность которых для новорожденных была оценена с позиций доказательной медицины [4, 9]. Учитывая его многокомпонентный состав можно предполагать наличие различных путей оптимизации процессов биологического окисления в цикле Кребса, что позволяет считать Цитофлавин® высокоэффективным средством для устранения нарушений функциональной активности слизистой оболочки и мышечной стенки кишечника при их ишемии [10].

Цель исследования: изучить клинические результаты применения лекарственного препарата Цитофлавин® в составе комплексной терапии при консервативном лечении НЭК у новорожденных.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 151 недоношенный новорожденный с НЭК I–II стадии, получавших лечение в ОРИТН Перинатального центра г. Саратова с 2019 по 2023 г. Для изучения клинической эффективности Цитофлавина® были выделены две группы недоношенных с длительными метаболическими нарушениями по данным кислотно-основного состояния (КОС).

Критериями включения служили клинико-рентгенологические данные, подтверждающие I–II стадию НЭК в соответствии с клиническими рекомендациями «Диаг-

ностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом» [6].

Одним из наиболее достоверных маркеров тяжести состояния, позволяющим прогнозировать эффективность терапии и исход, является концентрация лактата в плазме крови, которую определяли методом иммунотурбодиметрии на аппарате COBAS.

I группу (основную) составили 78 младенцев с НЭК, которым на фоне базисной интенсивной терапии для профилактики и лечения церебральной ишемии вводился раствор цитофлавина из расчета 2 мл на 1 кг массы тела в сутки внутривенно капельно, в растворе 10% глюкозы в соотношении 1:5 в течение 5 суток согласно рекомендациям для лечения недоношенных. II группу (сравнения) составили 73 младенца с НЭК, лечение которых также проводилось по традиционной схеме в соответствии с клиническими рекомендациями [6]. Характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 1.

66,7% новорожденных в основной группе и 65,7% — в группе сравнения родились в состоянии тяжелой интранатальной асфиксии с оценкой по шкале Апгар 3—5 баллов.

У всех детей в основной группе и 97,2% детей в группе сравнения неонатальная адаптация осложнилась церебральной ишемией и синдромом дыхательных расстройств. Новорожденным с дыхательными расстройствами проводилась респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции легких методом СРАР. Показанием к применению препарата Цитофлавин® согласно инструкции по медицинскому применению МЗ РФ (001046)-(ПГ-РУ) являлась церебральная ишемия на фоне декомпенсированного ацидоза.

Для оценки эффективности и безопасности препарата Цитофлавин® в послеоперационном периоде учитывали скорость восстановления жизненно важных функций, восстановления пассажа по кишечнику, а также частоту развития тяжелых форм НЭК, потребовавших дальнейшего хирургического лечения.

Клинические характеристики новорожденных с НЭК в основной группе сравнивали с показателями у младенцев из второй группы с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимость показателей определялась как $p < 0,05$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп новорожденных ($M \pm m$)

Table 1. Comparative characteristics of the studied groups of newborns ($M \pm m$)

Клинические характеристики новорожденных	Основная группа (I) n (%) или ($M \pm m$) n = 78	Группа сравнения (II) n (%) или ($M \pm m$) n = 73	Значимость (Р-критерий)
Вес при рождении, г	1342 (± 639)	1347 (± 632)	0,99
Гестационный возраст (ГВ), недели	29,1 ($\pm 4,0$)	29,3 ($\pm 3,9$)	0,97
Длительность пребывания в ОРИТН, дни	7,4 \pm 1,8	10,7 \pm 1,2	0,13
Продолжительность ИВЛ, дни	36,3 \pm 4,9	58,7 \pm 4,8	0,001 *
Восстановление пассажа кишечника, часы	62,4 \pm 11,0	98,2 \pm 10,4	0,01 *

* — различия между группами достоверны по t-критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$)

Результаты и их обсуждение

При анализе течения раннего неонатального периода выявлено, что продолжительность ИВЛ у детей основной группы ($36,3 \pm 4,9$ дней) была достоверно короче ($p < 0,001$) по сравнению со второй группой новорожденных ($58,7 \pm 4,8$ дней).

Восстановление пассажа кишечника у детей, получавших цитофлавин, произошло через $62,4 \pm 11,0$ часов, что значительно быстрее ($p = 0,01$), чем в группе сравнения ($98,2 \pm 10,4$ часа). Это позволило в дальнейшем раньше перевести этих младенцев на энтеральное питание с последующей стабилизацией их роста и развития. Соответственно, количество детей в основной группе, переведенных в хирургическое отделение ($5 - 6,41\%$) также было достоверно меньше ($p < 0,05$) по сравнению с количеством тяжелых осложнений во второй группе ($11 - 15,06\%$).

При поступлении для лечения содержание лактата в плазме новорожденных у детей I и II группы было практически одинаковым и составило $4,1 \pm 1,3$ и $4,3 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно. В последующем в группе детей, получавших цитофлавин, на 5-е сутки лечения содержание лактата составило $0,9 \pm 1,2$ ммоль/л, что было достоверно ниже ($p < 0,05$) уровня лактата во II группе ($3,3 \pm 0,01$ ммоль/л).

Динамика изменения концентрации лактата в плазме крови свидетельствует о быстрой нормализации кислотно-основного состояния (КОС) у пациентов I группы в первые дни жизни при коррекции метаболического компонента смешанного ацидоза (рис. 1).

Нормализация КОС у пациентов I группы в первые сутки лечения происходила более интенсивно благодаря коррекции метаболического компонента смешанного ацидоза. При этом к концу 2-х суток жизни показатели сохранялись в пределах нормальных значений (pH 7,30) до окончания 5-дневного курса терапии. В группе сравнения такого уровня КОС удалось достичь только в конце 3-х суток.

Кроме того, у детей из основной группы стало возможным снижение концентрации кислорода в газовом потоке до 25% уже в первые сутки, что свидетельствует о нормализации газообмена. Это позволило в дальнейшем использовать газовую смесь, содержащую более низкие концентрации кислорода. У детей группы сравнения концентрация O_2 в дыхательной смеси была достоверно более высокой (55%), что подтверждается данными транскутанного мониторинга сатурации кислорода (SaO_2).

К.Ш. Салиховой и соавт. в 2021 г. было изучено влияние препарата Цитофлавин® на характер послеоперационного состояния метаболизма у новорожденных с НЭК. Результаты этого исследования показали высокую эффективность цитофлавина в составе комплексной терапии при хирургическом лечении НЭК. Авторами также были отмечены быстрая нормализация показателей КОС и снижение потребности в высоких концентрациях кислорода при проведении респираторной поддержки, что соответствует полученным нами результатам [4].

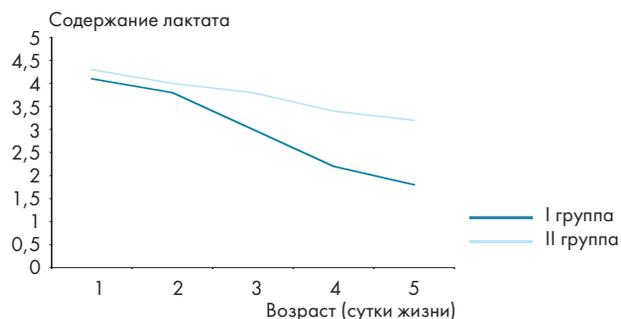


Рисунок 1. Содержание лактата в крови новорожденных (ммоль/л) (различия между группами достоверны: $P < 0,05$)
Figure 1. Lactate content in the blood of newborns (mmol/l) $P < 0,05$

И.В. Виноградовой и соавт. [9] был проанализирован опыт применения препарата Цитофлавин® у недоношенных детей с кардиореспираторными расстройствами. Отмечены сходные положительные показатели: нормализация КОС в течение суток от начала лечения и выраженный кардиоцитопротективный эффект.

Полученные нами результаты подтверждают положительное воздействие цитофлавина на метаболический компонент КОС с последующей нормализацией тканевого дыхания и брыжеечной перфузии.

Использование цитофлавина в комплексной терапии при НЭК у новорожденных способствует снижению тяжести тканевой гипоксии вследствие нормализации потребления кислорода.

Положительным итогом воздействия метаболической терапии с применением цитофлавина на течение НЭК у новорожденных является укорочение сроков их лечения с последующим переводом на физиологический способ питания, а также снижение частоты развития тяжелых хирургических осложнений.

Применение цитофлавина у новорожденных с НЭК улучшает тканевую перфузию с нормализацией показателей КОС, что снижает риск гипероксии на фоне респираторной терапии.

Следует отметить, что у пациентов I группы в первые сутки лечения происходила быстрая нормализация КОС благодаря коррекции метаболического компонента смешанного ацидоза. При этом к концу 2-х суток жизни показатели сохранялись в пределах нормальных значений (pH 7,30) до окончания 5-дневного курса терапии. В группе сравнения такого уровня КОС удалось достичь только в конце 3-х суток.

Кроме того, у детей из основной группы стало возможным снижение концентрации кислорода в газовом потоке до 25% уже в первые сутки, что свидетельствует о нормализации газообмена. Это позволило в дальнейшем использовать газовую смесь, содержащую более низкие концентрации кислорода. У детей группы сравнения (без использования цитофлавина) концентрация кислорода в дыхательной смеси была достоверно более высокой (55%), что подтверждалось данными транскутанного мониторинга сатурации кислорода (SaO_2).

Заключение

Полученные данные подтверждают положительный результат воздействия цитофлавина на метаболический компонент КОС с последующей нормализацией тканевого дыхания. Использование цитофлавина в комплексном лечении при НЭК у новорожденных способствует снижению тяжести тканевой гипоксии вследствие нормализации потребления кислорода.

Список литературы:

1. Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И., Кампилова А.Т., Хасанова С.С. Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(6):58–62. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-58-62
2. Savarino G., M. Carta, M. Cimador, A. Corsello, M. Giuffrè, et al. Necrotizing enterocolitis in the preterm: newborns medical and nutritional Management in a Single-Center Study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021; 47:226. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01180-8>
3. Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Никогосян К.В., Хандамирова О.О., Демьянова Т.Г. Современные подходы к профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 20(3): 20–29. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-3-20-29
4. Салихова К.Ш., Рустамова М.Ш., Салимов Ш.Т., Абдусаматов Б.З. Влияние цитофлавина на эффективность интенсивной терапии новорожденных с некротизирующим энтероколитом. *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 16(6): 63–67. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-63-67
5. Meister A.L., Doheny K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: it's not all in the gut. *Exp. Biol. Med.* 2020; 245(2):85–95. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
6. Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Рюмина И.И., Нароган М.В., Грошева Е.В., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н., Хаматханова Е.М. Диагностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом (проект клинических рекомендаций). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2014; 2(4): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-87-94>
7. Ионов О.В., Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Костерина Е.Е., Шакая М.Н., Безлепкина М.Б., Рындин А.Ю., Припутневич Т.В., Бембеева Б.О., Дорофеева Е.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Факторы, ассоциированные с развитием некротизирующего энтероколита у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении: ретроспективный анализ. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023; 11(1):28–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-87-94>
8. Wang F.S., Yu M.L., Li W.Z., Hong K., Bin X., Wang G.H. Intestinal tract and parenteral multi-organ sequential pathological injury caused by necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1):418.
9. Виноградова И.В., Белова А.Н., Краснов М.В., Емельянова Н.Н., Богданова Т.Г., Виноградов Д.А., Виноградов В.С. Опыт применения цитофлавина у глубоко недоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(2):100–104. doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-100-104
10. Ковальчук В.В., Зуева И.Б., Нестерин К.В., Верулашвили И.В., Кортушвили М.Г. Применение препарата цитофлавин в неонатологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(5–2):46–50. doi.org/10.17116/jnevro20181185246

Применение цитофлавина у новорожденных с НЭК улучшает тканевую перфузию с нормализацией показателей КОС, что снижает риск гипероксии на фоне респираторной терапии.

Результатом воздействия метаболической терапии с применением цитофлавина на течение НЭК у новорожденных является укорочение сроков их лечения с последующим переводом на физиологический способ питания, а также снижение частоты развития тяжелых хирургических осложнений.

References:

1. Fazylova A.Sh., Akhmedova D.I., Kamilova A.T., Khasanova S.S. [Prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis in deeply premature newborns.] *Ros. Vestnik Perinatol. i Pediatr.* 2021; 66(6):58–62. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-58-62
2. Savarino G., M. Carta, M. Cimador, A. Corsello, M. Giuffrè, et al. Necrotizing enterocolitis in the preterm: newborns medical and nutritional Management in a Single-Center Study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021; 47:226. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01180-8>
3. Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Nikoghosyan K.V., Khandamirova O.O., Demyanova T.G. Current approaches to prevention of necrotizing enterocolitis in premature newborns. *Vopr. Det. Dietaol.=Pediatric Nutrition*. 2022; 20(3): 20–29. (In Russ.) DOI: 10.20953/1727-5784-2022-3-20-29
4. Salikhova K.Sh., Rustamova M.Sh., Salimov Sh.T., Abdusamatov B.Z. Impact of cytoflavin on the efficacy of intensive therapy in newborns with necrotizing enterocolitis. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii=Clinical Practice in Pediatrics*. 2021; 16(6): 63–67. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-63-67
5. Meister A.L., Doheny K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: it's not all in the gut. *Exp. Biol. Med.* 2020; 245(2):85–95. <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
6. Dorofeyeva E.I., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A., Ryumina I.I., Narogan M.V., Grosheva E.V., Ionov O.V., Balashova E.N., Kirtbaya A.R., Degtyarev D.N., Khamatkhanova E.M. Diagnosis and Conservative Treatment of Necrotizing Enterocolitis in Newborn (project of clinical practice guidelines). *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2014; 2(4):84–92. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-87-94>
7. Ionov O.V., Sharafutdinova D.R., Balashova E.N., Kirtbaya A.R., Kosterina E.E., Shakaya M.N., Bezlepkin M.B., Ryndin A.Yu., Priputnevich T.V., Bembeeva B.O., Dorofeyeva E.I., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. Necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants and associated risk factors: a retrospective analysis. *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2023; 11(1):28–41. (In Russ.) doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41
8. Wang F.S., Yu M.L., Li W.Z., Hong K., Bin X., Wang G.H. Intestinal tract and parenteral multi-organ sequential pathological injury caused by necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1):418.
9. Vinogradova I.V., Belova A.N., Krasnov M.V., Emel'yanova N.N., Bogdanova T.G., Vinogradov D.A., Vinogradova V.S. Experience with cytoflavin used in extremely premature infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016; 61(2):100–104. (In Russ.) doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-100-104
10. Koval'chuk VV, Zueva IB, Nesterin KV, Verulashvili IV, Kortushvili MG. The use of cytoflavin in neonatology and pediatrics as a factor improving therapeutic efficacy in patients with central nervous system lesions of various etiology. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(5–2):46–50. (In Russ.) doi.org/10.17116/jnevro20181185246

Статья поступила 25.11.2023

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.

Паразитарные инвазии у детей в мегаполисе

Чернова Т. М.¹, Иванов Д. О.¹, Ведута О. И.¹, Тимченко В. Н.¹, Баракина Е. В.¹, Павлова Е. Б.¹, Базунова И. Ю.², Жеребцова А. А.²

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

² Городская поликлиника №27, Санкт-Петербург, Россия

Даже в случае бессимптомного течения кишечные паразитозы могут оказывать существенное влияние на здоровье детей. **Материалы и методы.** Проведен анализ медицинской документации детской поликлиники за 2016—2023 гг. **Результаты.** Установлено, что у детей, проживающих в Санкт-Петербурге, доминирует энтеробиоз (87,8%—98,8%), удельный вес аскаридоза и лямблиоза в разные годы не превышал 5,2% и 10,0% соответственно. Максимальная доля пораженных острицами (50,6%—66,8%) и лямблиями (67,3%) приходилась на возрастную группу 7—14 лет, тогда как аскаридозом чаще болели дети 3—6 лет (51,7%). Энтеробиоз чаще регистрировали во время ежегодных профилактических осмотров (сентябрь—ноябрь) (52,0%—65,9%), аскаридоз выявляли в более поздние сроки — ноябрь—январь (41,5%), наибольшее число эпизодов лямблиоза отмечалось в весенние месяцы (53,9%). Если глистные инвазии во всех случаях протекали бессимптомно и обнаруживались случайно при микроскопическом исследовании кала, то в случае с лямблиозом 46,2% инфицированных обратились с жалобами на боли в животе (42,3%), дискомфорт после еды (25,0%), диарею/запор (21,2%), вздутие живота (19,2%), частую отрыжку воздухом (13,5%). **Заключение.** Таким образом, однократное микроскопическое исследование фекалий малоинформативно. Знание клинико-эпидемиологических особенностей паразитарных инвазий позволит педиатру провести углубленное обследование ребенка для решения вопроса о противопаразитарном лечении.

Ключевые слова: дети, паразитарные инвазии, энтеробиоз, аскаридоз, лямблиоз, стронгилоидоз

Parasitic infestations in children in a metropolis

Chernova T. M.¹, Ivanov D. O.¹, Veduta O. I.¹, Timchenko V. N.¹, Barakina E. V.¹, Pavlova E. B.¹, Bazunova I. Yu.², Zherebtsova A. A.²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

² City Clinic No. 27, St. Petersburg, Russia

Even when asymptomatic, intestinal parasitosis can have a significant impact on the health of children. **Materials and methods.** An analysis of the medical documentation of the children's clinic for 2016—2023 was carried out. **Results.** It has been established that enterobiasis dominates in children living in St. Petersburg (87.8%—98.8%), the proportion of ascariasis and giardiasis in different years did not exceed 5.2% and 10.0%, respectively. The maximum proportion of those affected by *E. vermicularis* (50.6%—66.8%) and *Giardia* (67.3%) was in the age group of 7—14 years, while ascariasis most often affected children 3—6 years old (51.7%). Enterobiasis was more often recorded during annual preventive examinations (September–November) (52.0%—65.9%), ascariasis was detected at a later date — November–January (41.5%), the largest number of episodes of giardiasis was observed in the spring months (53.9%). If helminthic infestations in all cases were asymptomatic and were discovered by chance during a microscopic examination of feces, then in the case of giardiasis, 46.2% of those infected complained of abdominal pain (42.3%), discomfort after eating (25.0%), diarrhea/constipation (21.2%), bloating (19.2%), frequent belching of air (13.5%). Thus, a single microscopic examination of feces is not very informative. Knowledge of the clinical and epidemiological features of parasitic infestations will allow the pediatrician to conduct an in-depth examination of the child to decide on antiparasitic treatment.

Keywords: children, parasitic infestations, enterobiasis, ascariasis, giardiasis, strongyloidiasis

Для цитирования: Чернова Т.М., Иванов Д.О., Ведута О.И., Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Павлова Е.Б., Базунова И.Ю., Жеребцова А.А. Паразитарные инвазии у детей в мегаполисе. *Детские инфекции*. 2024; 23(1):29-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-29-34

For citation: Chernova T.M., Ivanov D.O., Veduta O.I., Timchenko V.N., Barakina E.V., Pavlova E.B., Bazunova I.Yu., Zherebtsova A.A. Parasitic infestations in children in a metropolis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):29-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-29-34

Информация об авторах:

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

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

Ведута Олеся Игоревна (Veduta O.), студент 6 курса педиатрического факультета, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; vedutaolesya@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-5521-2907>

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

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

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

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

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

Паразитарные заболевания кишечника представляют собой серьезную проблему здравоохранения. Ежегодно в мире поражается около 3,5 миллиардов человек [1], особенно страдает население стран Африки,

Юго-Восточной Азии, Латинской Америки и Карибского бассейна. Согласно данным систематических обзоров, лидером среди регистрируемых кишечных паразитозов является аскаридоз, распространенность которого колеблется

от 10,77% в Эфиопии до 57,14% в Малайзии. Второе место по частоте занимает лямблиоз — его распространенность колеблется от 4,43% в Эфиопии до 66,33% в Центральноафриканской Республике. Реже встречаются трихоцефалёз, анкилостомоз, амебиаз, энтеробиоз, гименолипедоз [2, 3].

Распространенность кишечных глистных и протозойных инвазий варьирует в зависимости от уровня санитарии и социально-экономического статуса семьи. Наиболее часто они встречаются в регионах с плохим качеством питьевой воды, неадекватными санитарными условиями и перенаселенностью, что создает оптимальные условия для размножения и передачи возбудителей. Кроме того, в семьях с низким доходом и неблагоприятными жилищно-бытовыми условиями отсутствует должный уровень личной гигиены, надлежащий уход за детьми, нормальное питание, своевременный доступ к медицинским учреждениям [4]. Особенно паразитарным инфекциям подвержено сельское население, так как в большей степени контактирует с почвой, загрязненной фекалиями животных. В последние годы напряженная обстановка складывается и в социально благополучных регионах за счет потоков мигрантов из эндемичных территорий и стран с низким социально-экономическим уровнем [5].

Наибольшая пораженность кишечными гельминтозами и протозоозами отмечается в детском возрасте. Инфекции редко встречаются на первом году жизни, поскольку муцин и иммуноглобулин А (IgA) в грудном молоке могут нейтрализовать проникающее действие некоторых геогельминтов и простейших [6]. Наиболее уязвимой группой считаются дети 1—5 лет — в этом возрасте познание окружающей среды происходит во многом через рот, а гигиенические навыки еще недостаточно развиты. Кроме того, не до конца сформированы защитные механизмы против инвазии (недостаточно кислая среда желудка, незрелый иммунитет) [7].

Заражение кишечными паразитами может проявляться тошнотой/рвотой, болями в животе, диареей/запорами, стеатореей, немотивированной лихорадкой, симптомами интоксикации, напоминая обычную кишечную инфекцию [8]. Даже в случае бессимптомного течения кишечные инвазии могут оказывать существенное влияние на здоровье детей — возможно возникновение кишечной непроходимости, инвагинации и перфорации, поражение внутренних органов (печень, легкие, мозг), ослабление иммунной системы, нарушение физического и нейроразвития ребенка [9]. Паразиты негативно влияют на состав кишечной микрофлоры и усвоение жизненно необходимых витаминов и минералов [10].

Знание о клинико-эпидемиологических особенностях кишечных паразитов, распространенных в различных регионах мира, может помочь клиницисту назначить соответствующие скрининговые тесты и противопаразитарную терапию.

Цель — проанализировать клинико-эпидемиологические аспекты паразитарных инвазий у детей в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации детей в возрасте 0—17 лет, наблюдавшихся в ГП №27 г. Санкт-Петербурга в 2016—2023 гг.: медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях; журнал регистрации анализов

и их результатов; формы федерального наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

Обследование на кишечные гельминтозы и протозоозы проводили детям и подросткам при профилактических осмотрах, оформляющимся в образовательные и оздоровительные организации, на плановое стационарное и санаторно-курортное лечение; пациентам по клиническим и по эпидемическим показаниям.

Выявление возбудителей кишечных паразитозов осуществлялось при микроскопическом исследовании кала, мазка-отпечатка материала с перианальных складок с использованием липкой ленты (по методу Грэхэма). Сбор биоматериала проводился утром, рекомендовалось до этого не проводить туалет кожных покровов в области ануса и ягодич. Лабораторное обследование также включало клинический анализ крови, копроцитограмму. По показаниям проводилось обследование на возбудителей кишечных инфекций (посев кала на шигеллы, сальмонеллы и условно-патогенные микроорганизмы, ИФА кала на ротавирусы и норовирусы), УЗИ органов брюшной полости. Диагноз гельминтоза или протозойной инфекции устанавливали на основании обнаружения в фекалиях яиц/личинок гельминтов и цист простейших.

Все инвазированные (больные и носители) получили плановое противопаразитарное лечение препаратами в соответствии с инструкцией по применению. Контрольное обследование проводилось после окончания курса терапии в установленные сроки [11].

В ходе работы проведен анализ многолетней динамики пораженности паразитозами детского населения, структура заболеваемости по нозологическим формам, возрастным группам и полу, причины обследования.

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

Результаты и их обсуждение

Во все анализируемые годы в структуре кишечных паразитарных инвазий у обследованных детей доминировал энтеробиоз, составляя 87,8—98,8% от числа всех выявленных паразитозов, что соответствует среднегодовым показателям (93,4%) по г. Санкт-Петербургу [12]. В редких случаях регистрировали аскаридоз и лямблиоз, удельный вес которых в разные годы колебался от 0,6% до 5,2% и от 0,6% до 10,0% соответственно. Кроме того, в 2023 г. выявлен случай стронгилоидоза. Таким образом, спектр кишечных паразитарных болезней у наблюдаемых детей оставался стабильным и включал наиболее распространенные инвазии среди населения Санкт-Петербурга.

Проведенный анализ позволил установить, что пораженность энтеробиозом наблюдаемого нами детского населения (1,7%—2,7%) во все анализируемые годы превышала среднероссийские показатели (1,0%—1,4%) [12]. Тем не менее, уже в допандемическом периоде частота выявления инвазии среди обследованных детей приобрела устойчивую тенденцию к снижению с 2,7% в 2016 г. до 2,3% в 2019 г. (рис. 1). Заражение ребенка яйцами остриц, в основном, происходит через загрязненные руки при рас-

чесывании перианальной области, при облизывании загрязненных предметов, пренебрежении гигиеной. Яйца остриц часто обнаруживаются на посуде, игрушках, столах, партах, деньгах, пищевых продуктах [13]. Введение в 2020 г. жестких профилактических мероприятий, в том числе рекомендации по мытью и обработке рук, дезинфекции помещений, продемонстрировало эффективность не только в отношении новой коронавирусной инфекции [14], но и, вероятно, способствовало снижению регистрации случаев энтеробиоза по сравнению с 2019 г. на 36,5% (170 чел. — 2019 г., 108 чел. — 2020 г.) ($\chi^2 = 4,5, p = 0,03$). Послабление ограничительных мер в 2021 г. привело к возврату количества инфицированных к уровню препандемического 2019 г. Однако уже с 2022 г. динамика на снижение зараженности острицами продолжилась.

Среди больных значимо преобладали мальчики (55,6%) [$n = 668$; ДИ: 52,8%—58,5%], по сравнению с девочками (44,4%) [$n = 531$; ДИ: 41,5%—47,2%]. Анализ возрастной структуры показал, что во все годы максимальная доля инвазированных (50,6% — 66,8%) приходилась на возрастную группу 7—14 лет (в основном учащихся 1—4 классов), тогда как удельный вес традиционно болеющих детей 3—6 лет [15] за все время наблюдения не превышал 42,4% ($\chi^2 = 29,6, p = 0,38$) (рис. 2). Возможно, это обусловлено тем, что большинство обследованных составляли школьники. С другой стороны, именно в этом возрасте дети чаще страдают привычкой грызть ногти, жевать несъедобные предметы (ручки, карандаши, другие школьные принадлежности), а также не всегда соблюдают правила личной гигиены (мытьё рук перед едой и после посещения туалета) [16, 17]. В редких случаях положительные результаты исследования соскоба с перианальных складок были получены у неорганизованных детей в возрасте 1—2 лет (от 0,0% до 7,0%). В 2018 г. энтеробиоз был выявлен у ребенка 8 мес.

Сезонность для энтеробиоза не характерна. Однако, ежегодно 52,0%—65,9% случаев регистрации заболевания у обследованных детей приходилось на сентябрь—ноябрь — период прохождения ежегодных (после летнего периода) плановых профилактических медицинских осмотров в дошкольных образовательных организациях и школах, что свидетельствует об их высокой эффективности и необходимости проведения. В остальные месяцы инвазия острицами также зачастую выявлялась случайно — при оформлении на плановое стационарное или санаторно-курортное лечение, в летние оздоровительные организации. В единичных случаях диагноз был установлен у контактных по энтеробиозу детей. Только 3—5% пациентов обращались с жалобами к педиатру или инфекционисту. Тем не менее энтеробиоз — хроническое заболевание с длительным присутствием остриц в организме и многократными аутоинвазиями. При этом откладывание яиц самками вызывает сильный зуд в перианальной области, преимущественно в ночное время, продолжается 3—4 дня, и возобновляется через 2—3 недели. Сон становится беспокойным, ребенок часто ворочается во сне. К симптомам также относятся скрежетание зубами, тошнота, раздражительность, боль в животе, никтурия [18, 19]. Возможно, родители не придают значения к изменениям в состоянии детей или сам ребенок стесняется пожаловаться на зуд в перианальной области.

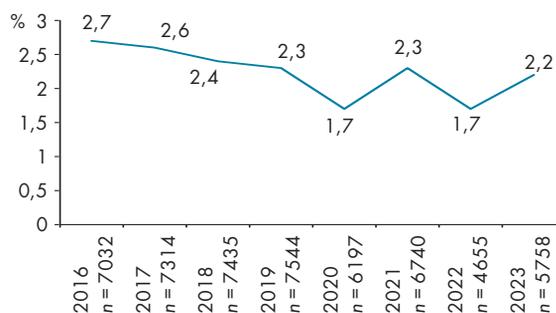


Рисунок 1. Частота выявления энтеробиоза у обследованных детей (n) в 2016—2023 гг.

Figure 1. Frequency of detection of enterobiasis in examined children (n) in 2016—2023

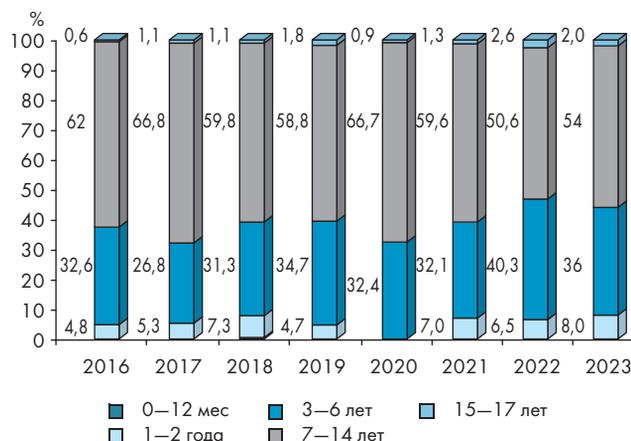


Рисунок 2. Возрастная структура больных энтеробиозом детей в 2016—2023 гг.

Figure 2. Age structure of children with enterobiasis in 2016—2023

Все инвазированные острицами дети были пролечены в амбулаторных условиях противопаразитарным препаратом (альбендазол, редко — пирантел) в возрастной дозировке однократно. Гигиенический режим включал рекомендации коротко подстричь ребенку ногти, простирать постельное и личное белье в горячей воде, прогладить все вещи горячим утюгом, провести дезинвазию игрушек и предметов обихода с устранением их на 21 день (срок жизнеспособности возбудителя энтеробиоза), ежедневную влажную уборку в помещении [11]. При контрольном трехкратном лабораторном обследовании во всех случаях получены отрицательные результаты.

Самым распространенным геогельминтозом как в мире, так и на территории Российской Федерации является аскаридоз, которым детское население городов заражается в основном при контакте с почвой, через грязные руки, употреблении в пищу загрязненных яйцами аскарид овощей, ягод и столовой зелени [15]. Около миллиарда человек во всем мире инфицированы *Ascaris lumbricoides* и ежегодно от этой болезни умирают более 60 000 человек [20]. В Санкт-Петербурге с 2014 г. наметилась тенденция к снижению заболеваемости аскаридозом детского населения. Проведенный нами многолетний анализ показал, что пораженность обследованных детей за все годы наблюдения не превышала 0,15% (рис. 3), тогда как городс-

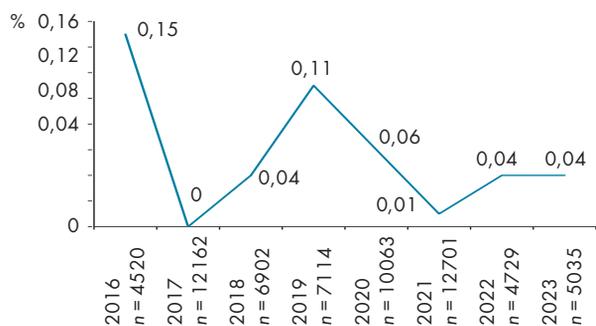


Рисунок 3. Частота выявления аскаридоза у обследованных детей (n) в 2016—2023 гг.
Figure 3. Frequency of detection of ascariasis in examined children (n) in 2016—2023

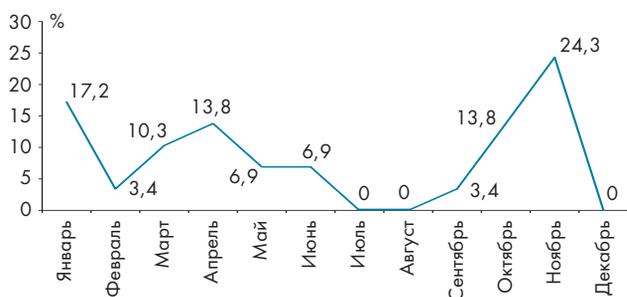


Рисунок 4. Выявление аскаридоза у обследованных детей по месяцам в 2016—2023 гг.
Figure 4. Detection of ascariasis in examined children by month in 2016—2023



Рисунок 5. Выявление лямблиоза у обследованных детей по месяцам в 2016—2023 гг.
Figure 5. Detection of giardiasis in examined children by month in 2016—2023

кие показатели в этой группе колебались от 0,06% в 2016 г. до 0,34% в 2022 г. [15].

Всего за анализируемый период зарегистрировано 29 случаев аскаридоза, с одинаковой частотой у мальчиков (55,2%) и девочек (44,8%). Изучение возрастной структуры показало, что наиболее пораженными группами являлись дети дошкольного возраста (51,7%) [n = 15; ДИ: 32,5%—70,6%] и школьники 7—14 лет (38,0%) [n = 11; ДИ: 20,7%—57,7%]. За весь наблюдаемый период только один случай аскаридоза зарегистрировали у ребенка в возрасте 1 года (3,4%) и два случая у подростков 15—17 лет (6,9%). Полученные нами данные совпадают с данными по другим областям России [21].

В регионах с умеренным климатом характерен летне-осенний подъем заболеваемости аскаридозом, что связано с благоприятными условиями созревания яиц во внешней среде и контактом детей с почвой. Однако у обследованных нами детей максимальное число инвазий аскаридами было выявлено в ноябре (24,3%) и январе (17,2%) (рис. 4).

Во всех случаях заболевание протекало бессимптомно: в 51,7% случаев (n = 15) диагноз был выставлен при нахождении ребенка на стационарном лечении по поводу ОРВИ, пневмонии, отита или острого гастроэнтерита, у 34,5% детей (n = 10) яйца аскарид были обнаружены в фекалиях при обследовании перед плановой госпитализацией или поездкой в оздоровительные учреждения, 1 ребенок (3,4%) был обследован в связи со случайно выявленной эозинофилией. Еще в 3 случаях (10,4%) живую особь родители принесли в поликлинику после самостоятельного выхода половозрелого паразита в момент кашля (n = 2) или акта дефекации (n = 1), что также описано в литературе [20]. Настораживает, что за 8 лет наблюдения при ежегодных (после летнего периода) плановых профилактических осмотрах были получены только отрицательные результаты обследования. В данном случае могли иметь место неправильный сбор и хранение материала для исследования, а также отсутствие особей в репродуктивной стадии развития (выделение яиц с калом возможно через 2—3 мес. после инвазии). Косвенно это подтверждает тот факт, что 24 из 29 детей ранее прошли ежегодное плановое обследование с отрицательным результатом. Учитывая, что копрологические методы позволяют обнаружить инвазию *Ascaris lumbricoides* в лучшем случае у 33% пациентов детского возраста [22], однократное обследование детей на аскаридоз в осенний период, вероятно, нецелесообразно.

Исследования, проведенные в Азии и Африке, показали эффективность альбендазола только в 95% случаев [20]. У всех наблюдаемых нами детей при трехкратном контроле эффективности терапии через 14 дней после дегельминтизации (альбендазол, пирантел в возрастной дозировке однократно) получен отрицательный результат исследования.

Еще одна нематода — угрица кишечная (*Strongyloides stercoralis*) была обнаружена случайно в копрограмме у ребенка с симптомами острого гастроэнтерита (лихорадка до 38,5°C, боли в животе, тошнота, рвота, водянистый стул). Вообще стронгилоидоз преимущественно распространен в регионах с тропическим и субтропическим климатом и практически не встречается в умеренных широтах. Однако при сборе анамнеза выяснилось, что ребенок ранее отдыхал в Тунисе и Дагестане, в течение 4 лет страдает бронхиальной астмой, периодически жаловался на боли в животе после еды, кашицеобразный стул, в анализах крови выявлялась эозинофилия от 5,6% до 9,5%, то есть присутствовали симптомы, характерные для хронического течения стронгилоидоза. После курса противопаразитарной терапии (альбендазол по 400 мг 1 раз в день 3 дня) при трехкратном контрольном исследовании кала через 14 дней получены отрицательные результаты. Следует отметить, что диагностика стронгилоидоза у детей очень непростая и клинически заподозрить его можно только у 50% инвазированных [23]. Важное значение при этом имеют правильно собранный анамнез и указание на посещение эндемичных территорий.

Лямблиоз является одной из наиболее часто встречающихся кишечных протозойных инвазий во всем мире. По

различным оценкам, у детей в возрасте до 5 лет распространенность этого протозооза в ограниченных санитарных условиях достигает 20–40% и выше [24]. Наличие цист лямблий в воде централизованного питьевого водоснабжения, плавательных бассейнов и аквапарков, контаминация продуктов питания, объектов окружающей среды создают риски заражения даже в благополучных странах. За 8 лет наблюдения нами было зарегистрировано 52 случая лямблиоза без гендерных различий — 30 мальчиков (57,7%) и 22 девочки (42,3%). Возрастной показатель варьировал от 1 года до 17 лет. Наибольшее число эпизодов отмечено среди детей 7–14 лет (67,3%) [$n = 35$, ДИ:52,9%–79,7%], значимо реже *Giardia intestinalis* была выявлена в возрастной группе 3–6 лет (25,0%) [$n = 13$, ДИ:14,0%–38,9%]. Это отличается от данных по другим территориям, где большую часть составляют дети в возрасте 7 лет [25].

Сезонность лямблиоза наиболее выражена в весенние месяцы (после таяния снега), что подтверждают наши данные. Именно на этот период пришлось 53,9% всех зарегистрированных случаев (рис. 5).

Особую угрозу в качестве источника вспышки лямблиоза в детском коллективе представляет больной с неустановленным диагнозом или бессимптомный паразитоноситель [26]. Выделение цист происходит волнообразно и длится многие месяцы. Заражающая доза составляет всего 10–100 цист. Тем не менее проведенный анализ показал, что в половине случаев (53,8%, $n = 28$) цисты *Giardia intestinalis* были обнаружены случайным образом при копрологическом исследовании детей перед плановой госпитализацией, поездкой в лечебно-оздоровительные учреждения, посещением бассейна. С симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, продолжающимися от 3 до 6 недель, обратились только 46,2% ($n = 24$) инвазированных: 42,3% ($n = 22$) предъявляли жалобы на периодические боли в эпигастальной или околопупочной области, особенно после еды, 25,0% ($n = 13$) — на дискомфорт после еды (чувство тяжести в эпигастрии), у 21,2% ($n = 11$) отмечались неоформленный стул 1–2 раза в день или его отсутствие в течение 2–3 дней, 19,2% ($n = 10$) жаловались на вздутие живота, 13,5% ($n = 7$) — на частую отрыжку воздухом. В одном случае причиной обращения стало появление буро-коричневых пятен в области ключиц, что является одним из дерматологических симптомов хронического лямблиоза. При УЗИ органов брюшной полости у всех обследованных детей признаков билиарной дисфункции не выявлено, в копрограмме существенных при-

знаков нарушения переваривания и всасывания не отмечено, в клиническом анализе крови у 50,0% ($n = 12$) наблюдалась относительная нейтропения и только у 8,5% ($n = 2$) — относительная эозинофилия до 9%.

К настоящему времени известно, что эффективность терапии первой линии в лечении лямблиоза после приема стандартной дозы метронидазола (15 мг/кг/день каждые 8 часов в течение 5–7 дней) составляет 80% [24]. Наблюдаемые нами дети получили комплексное лечение: диета, противопротозойное средство (метронидазол, альбендазол или нифурател) в соответствии с инструкцией к препаратам, пробиотик 10 дней, желчегонный препарат (экстракт из листьев артишока полевого) 14 дней. Во всех случаях после окончания курса терапии при 3-кратном копрологическом обследовании были получены отрицательные результаты.

Заключение

Проведенный нами многолетний анализ подтвердил благополучную ситуацию по заболеваемости кишечным паразитозами детского населения в Санкт-Петербурге. Наиболее распространенной инвазией остается энтеробиоз, но и он демонстрирует четкую тенденцию к снижению. Тем не менее истинная пораженность детей кишечными гельминтными и протозойными инфекциями может быть выше, поскольку в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно или субклинически. В то же время диагностика инвазии затруднена по ряду причин. С одной стороны, существуют особенности жизненного цикла гельминтов (отсутствие на момент обследования половозрелых форм, нерегулярные яйцекладки с интервалом до нескольких недель) и простейших (прерывистое цистовыделение с интервалом 8–10 дней). В связи с этим однократное микроскопическое исследование фекалий малоинформативно, а для повышения эффективности рекомендуется 3-кратное исследование кала с интервалом 3–4 дня, что обычно не соблюдается, особенно, в первичном звене здравоохранения. С другой стороны, причиной ложноотрицательных результатов могут быть несоблюдение правил сбора, хранения и транспортировки материала для исследования.

Таким образом, знание эпидемиологических особенностей паразитарных инвазий и разнообразной клинической картины очень важно для педиатра, поскольку часто приходится решать вопрос не только об углубленном обследовании ребенка, но и противопаразитарном лечении на основании косвенных признаков болезни.

Список литературы:

1. Tigabu A., Taye S., Aynalem M., Adane K. Prevalence and associated factors of intestinal parasitic infections among patients attending Shahura Health Center, Northwest Ethiopia. *BMC Res. Notes.* 2019; 12:333. doi: 10.1186/s13104-019-4377-y
2. Fauziah N, Aviani JK, Agrianfanny YN, Fatimah SN. Intestinal Parasitic Infection and Nutritional Status in Children under Five Years Old: A Systematic Review. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022; 7(11):371. doi: 10.3390/tropicalmed7110371
3. Fauziah N, Ar-Rizqi MA, Hana S et al. Stunting as a Risk Factor of Soil-Transmitted Helminthiasis in Children: A Literature Review. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2022; 2022:8929025. doi: 10.1155/2022/8929025
4. Forson AO, Arthur I, Ayeh-Kumi PF. The role of family size, employment and education of parents in the prevalence of intestinal parasitic infections in school children in Accra. *PLoS ONE.* 2018; 13:e0192303. doi: 10.1371/journal.pone.0192303

References:

1. Tigabu A., Taye S., Aynalem M., Adane K. Prevalence and associated factors of intestinal parasitic infections among patients attending Shahura Health Center, Northwest Ethiopia. *BMC Res. Notes.* 2019; 12:333. doi: 10.1186/s13104-019-4377-y
2. Fauziah N, Aviani JK, Agrianfanny YN, Fatimah SN. Intestinal Parasitic Infection and Nutritional Status in Children under Five Years Old: A Systematic Review. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022; 7(11):371. doi: 10.3390/tropicalmed7110371
3. Fauziah N, Ar-Rizqi MA, Hana S et al. Stunting as a Risk Factor of Soil-Transmitted Helminthiasis in Children: A Literature Review. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2022; 2022:8929025. doi: 10.1155/2022/8929025
4. Forson AO, Arthur I, Ayeh-Kumi PF. The role of family size, employment and education of parents in the prevalence of intestinal parasitic infections in school children in Accra. *PLoS ONE.* 2018; 13:e0192303. doi: 10.1371/journal.pone.0192303

5. Hanapi IR, Behnke JM, Sahimin N et al. Intestinal parasitic infections and risk analysis among urban refugees in the Klang Valley, Malaysia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2023. doi: 10.1093/trstmh/trad047
6. Kutty P.K. Breastfeeding and risk of parasitic infection—a review. *Asian J. Trop. Biomed.* 2014; 4:847–858. doi:10.12980/APJTB.4.201414B355
7. Попова Н.М., Попов А.В., Духанов И.В. и др. Анализ информированности детей младшего школьного и подросткового возрастов о глистной инвазии и мерах её профилактики. *International Scientific Review.* 2017; 1(32): 79–81.
8. Тимченко В.Н., Леванович В.В., Анпилогов А.И. и др. Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача. Санкт-Петербург. 2011: 543 с.
9. Chifunda K, Kelly P. Parasitic infections of the gut in children. *Paediatr. Int. Child Health.* 2019 Feb; 39(1):65–72. doi:10.1080/20469047.2018.1479055
10. Ковалёва О.В., Литяева Л.А. Особенности кишечной микробиоты у детей с паразитарными инвазиями. *Детские инфекции.* 2021; 20(2):44–48. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-44-48
11. СанПиН 3.3686-21. «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2022 году: Государственный доклад. СПб.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу, 2023:226.
13. Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Скрипченко Н.В., Эсауленко Е.В., Лозовская М.Э. и др. Руководство по педиатрии. Т. 8. Инфекционные болезни детского возраста. СПб.: СПбГПМУ, 2023:816.
14. Чернова Т.М., Иванов Д.О., Павлова Е.Б. и др. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса. *Детские инфекции.* 2023; 22(2):5–11. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023:368.
16. Донских П.Ю. Вредная привычка младших школьников. X Международный конкурс научно-исследовательских и творческих работ учащихся «Старт в науке». 2023. <https://school-science.ru/10/23/45289>
17. Грекова А.И., Смолянкин Н.Н., Яснецова А.Ф. и др. Глистные и паразитарные заболевания у детей смоленской области: эпидемиологические особенности и санитарно-гигиенические аспекты. *Смоленский медицинский альманах.* 2017; 3:24–27.
18. Аракелян Р.С., Сергеева Н.А., Санагджиева В.Ш. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты течения энтеробиоза у детей школьного возраста. *Детские инфекции.* 2018; 17(1): 50–53. doi: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-50-53>
19. Ершова И.Б., Монашова М.Г. Особенности течения энтеробиоза при первичной и повторной инвазии. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2016; 3:88–92.
20. De Lima Corvino DF, Horrall Sh. *Ascariasis.* StatPearls. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430796/>
21. Линовицкая А.А. Сайтханов Э.О., Концевая С.Ю. Особенности эпидемиологии распространения гельминтозных инвазий среди взрослых и детей на территориях Московской и Рязанской областей. *Вестник РГТУ.* 2019; 42(2):140–145.
22. Сижазева А.М., Хулаев И.В., Шогенова Р.С., Хулаева А.И. Лабораторная диагностика паразитарных инфекций с использованием современных методов исследования. *Успехи современной науки.* 2017; 2(2):185–189.
23. Поляков В.Е., Иванова И.А., Полякова Н.Р. и др. Стронгилоидоз у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015; 94(5):120–126.
24. Ara-Montojo MF, Bustamante J, Sainz T et al. Intestinal giardiasis in children: Five years' experience in a reference unit. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2021; 42:102082. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102082
25. Аракелян Р.С., Окунская Е.И., Сергеева Н.А. и др. Лямблиоз как причина поражения желудочно-кишечного тракта у детей-дошкольников. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2020; 75 (3):123–126.
26. МУ 3.2.3966-23. 3.2. Профилактика паразитных болезней. Эпидемиологический надзор и профилактика лямблиоза.
5. Hanapi IR, Behnke JM, Sahimin N et al. Intestinal parasitic infections and risk analysis among urban refugees in the Klang Valley, Malaysia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2023. doi: 10.1093/trstmh/trad047
6. Kutty P.K. Breastfeeding and risk of parasitic infection—a review. *Asian J. Trop. Biomed.* 2014; 4:847–858. doi:10.12980/APJTB.4.201414B355
7. Popova N., Popov A., Duhtanov I. et al. Analysis of awareness among children of primary school and adolescence of helminthic invasion and its prevention measures. *International Scientific Review.* 2017; 1(32):79–81. (In Russ.)
8. Timchenko V.N., Levonovich V.V., Anpilogov A.I. i dr. Ostrye kishhechnye infekcii v praktike peditra i semejnogo vracha. Sankt-Peterburg. 2011:543. (In Russ.)
9. Chifunda K, Kelly P. Parasitic infections of the gut in children. *Paediatr. Int. Child Health.* 2019; 39(1):65–72. doi:10.1080/20469047.2018.1479055
10. Kovaleva O.V., Lityaeva L.A. Features of the intestinal microbiota in children with intestinal parasitosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2021; 20(2):44–48. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-44-48
11. SanPiN 3.3686-21. «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnyh boleznej». (In Russ.)
12. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sankt-Peterburge v 2022 godu: Gosudarstvennyy doklad. SPb.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka po g. Sankt-Peterburgu, 2023:226. (In Russ.)
13. Ivanov D.O., Timchenko V.N., Skripchenko N.V. i dr. Rukovodstvo po peditrii. T. 8. Infektsionnye bolezni detskogo vozrasta. SPb.: SPbGPMU, 2023:816. (In Russ.)
14. Chernova T.M., D.O. Ivanov, E.B. Pavlova et al. The impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children in a metropolis. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2023; 22(2):5–11. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11
15. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyy doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2023:368. (In Russ.)
16. Donskih P.YU. Vrednaya privychka mladshih shkol'nikov. X Mezhdunarodnyj konkurs nauchno-issledovatel'skih i tvorcheskikh rabot uchashchih'sya «Start v nauke». 2023. (In Russ.) <https://school-science.ru/10/23/45289>
17. Grekova A.I., Smolyankin N.N., Yasneцова A.F. i dr. Glistnye i parazitarnye zabolevaniya u detej smolenskoj oblasti: epidemiologicheskie osobennosti i sanitarno-gigienicheskie aspekty. *Smolenskij Medicinskij Al'manah.* 2017; 3:24–27. (In Russ.)
18. Arakelyan R.S., Sergeeva N.A., Sangadzheva V. Sh. et al. Clinical and Epidemiological Aspects of the Course of Enterobiosis in School-age Children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2018; 17 (1):50–53. (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-50-53>
19. Ershova I.B., Monashova M.G. Features of the course of enterobiosis in primary and recurrent invasion. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2016; 3:88–92. (In Russ.)
20. De Lima Corvino DF, Horrall Sh. *Ascariasis.* StatPearls. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430796/>
21. Linovickaya A.A. Sajthanov E.O., Koncevaya S.YU. Osobennosti epidemiologii rasprostraneniya gel'mintoznyh invazij sredi vzroslyh i detej na territoriyah Moskovskoj i Ryzanskoj oblastej. *Vestnik RGATU.* 2019; 42(2):140–145. (In Russ.)
22. Sizhazheva A.M., Hulaev I.V., SHogenova R.S., Hulaeva A.I. Laboratornaya diagnostika parazitarnykh infekcij s ispol'zovaniem sovremennykh metodov issledovaniya. *Uspekhi Sovremennoj Nauki.* 2017; 2(2):85–189. (In Russ.)
23. Polyakov V.E., Ivanova I.A., Polyakova N.R., Vorobieva M.L., Polyakov N.V., Romih V.V. Strongyloidiasis in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2015; 94(5):120–126. (In Russ.)
24. Ara-Montojo MF, Bustamante J, Sainz T et al. Intestinal giardiasis in children: Five years' experience in a reference unit. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2021; 42:102082. doi:10.1016/j.tmaid.2021.102082
25. Arakel'yan R.S., Okunskaya E.I. i dr. Lyamblioz kak prichina porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta u detej-doshkol'nikov. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta.* 2020; 75(3):123–126. (In Russ.)
26. MU 3.2.3966-23. 3.2. Profilaktika parazitnyh boleznej. Epidemiologicheskij nadzor i profilaktika lyamblioz. (In Russ.)

Статья поступила 12.01.2024

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.

Неиммунная водянка плода: этиология, патогенез, особенности диагностики и лечения у плода и новорожденного

ДУМОВА С. В., САРКИСЯН Е. А., ЧУГУНОВА О. Л., ПРОХОРОВ И. Д.,
НИКОЛАЕВА М. И., ГЛОБА М. Р., НАМ Д. И., ЖУРАВЛЕВА И. В., ШУМИЛОВ П. В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Неиммунная водянка плода — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся высокой перинатальной смертностью. Причины развития неиммунной водянки плода многообразны, но в первую очередь связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, инфекционными заболеваниями, генными и хромосомными болезнями. В связи с этим нет единого подхода к лечению этого крайне опасного патологического состояния, которое требует совместной работы специалистов разных специальностей: акушеров-гинекологов, неонатологов, кардиологов, хирургов, гематологов и генетиков. В данной статье представлен обзор современных литературных данных об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, возможностях лечения и исходах неиммунной водянки плода.

Ключевые слова: неиммунная водянка плода, парвовирусная инфекция, герпетическая инфекция, токсоплазмоз, сифилис, «зеркальный» синдром, нарушение сердечной проводимости у плода, фетальный гепатит, фетальный миокардит, врожденные пороки развития

Non-immune hydrops fetalis: etiology, pathogenesis, features of diagnosis and treatment in the fetus and newborn

Dumova S. V., Sargsyan H. A., Chugunova O. L., Prokhorov I. D., Nikolaeva M. I., Globa M. R., Nam D. I., Zhuravleva I. V., Shumilov P. V.

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

Non-immune hydrops fetalis is a polyetiological disease characterized by high perinatal mortality. The development of non-immune fetal hydrops is associated with diseases of the cardiovascular and lymphatic systems, genetic and chromosomal diseases, infectious agents and many other reasons. In this regard, there is no single approach to the treatment of this extremely dangerous pathological condition, which requires the joint work of specialists from different specialties: obstetricians-gynecologists, neonatologists, cardiologists, surgeons, hematologists and geneticists. This article provides a review of current literature data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, treatment and outcomes of non-immune hydrops fetalis.

Keywords: non-immune hydrops fetalis, parvovirus infection, herpetic infection, toxoplasmosis, syphilis, "mirror" syndrome, cardiac conduction disorder in the fetus, fetal hepatitis, fetal myocarditis, congenital malformations

Для цитирования: Думова С.В., Саркисян Е.А., Чугунова О.Л., Прохоров И.Д., Николаева М.И., Глоба М.Р., Нам Д.И., Журавлева И.В., Шумилов П.В. Неиммунная водянка плода: этиология, патогенез, особенности диагностики и лечения у плода и новорожденного. *Детские инфекции*. 2024; 23(1):35-43. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-35-43

For citation: Dumova S.V., Sargsyan H.A., Chugunova O.L., Prokhorov I.D., Nikolaeva M.I., Globa M.R., Nam D.I., Zhuravleva I.V., Shumilov P.V. Non-immune hydrops fetalis: etiology, pathogenesis, features of diagnosis and treatment in the fetus and newborn. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):35-43. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-35-43

Информация об авторах:

Думова Светлана Владимировна (Dumova S.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; s-dumova16@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0762-2086>

Саркисян Егине Альбертовна (Sargsyan H.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Чугунова Ольга Леонидовна (Chugunova O.), д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ol_chugunova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1547-0016>

Прохоров Иван Дмитриевич (Prokhorov I.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; iva.prohorov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-8515-9100>

Николаева Мария Игоревна (Nikolaeva M.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; nik.masha2000@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7728-5624>

Глоба Мария Романовна (Globa M.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; globamasha@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-9038-4350>

Нам Дарина Игоревна (Nam D.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; darinafox150@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-2133-5146>

Журавлева Ирина Витальевна (Zhuravleva I.), клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ira.sindyankina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>

Шумилов Петр Валентинович (Shumilov P.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; peter_shumilov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

В настоящее время развитие и совершенствование перинатальной помощи является прерогативной задачей медицинской помощи [1]. Одной из актуальных и, к сожалению, нерешенных проблем перинатального и неонатального периодов остается неиммунная водянка плода (НВП, Non-immune hydrops fetalis, NIHF) — заключительная стадия многих патологических состояний, проявляющихся избыточным скоплением жидкости в полостях организма и отёком тканей плода, при отсутствии

циркулирующих антител к антигенам мембраны эритроцитов [2, 3, 4].

Наиболее частыми причинами развития НВП являются заболевания сердечно-сосудистой и лимфатической систем, наследственные болезни, инфекции [4]. Однако, спектр этиологических факторов НВП расширяется с каждым годом. Так, на сегодняшний день идентифицирован 131 ген, мутации в которых приводят к заболеваниям, ассоциированным с развитием НВП. Из них, мутации в

46 генах связаны с мультисистемными синдромами, заболеваниями сердца, гематологическими и метаболическими нарушениями [5].

Частота встречаемости НВП согласно анализу данных, проведенному в 32-х штатах США с 1997 по 2018 г., составила 0,15% [6]. По данным Steurer M.A. et al., (2017) частота встречаемости НВП в штате Калифорния составляет 2,5 на 10 000 живорожденных (0,25%) [7]. Однако оценить точную распространенность НВП в мире или отдельных странах довольно сложно. Это связано с отсутствием единых критериев диагностики, а также ограниченным количеством статистических данных о случаях прерывания беременности на поздних сроках в результате НВП [8].

Как правило, при постановке диагноза НВП, прогноз для плода крайне неблагоприятный вплоть до внутриутробной гибели в 55–90% случаев, или тяжелое течение постнатального периода [3, 4, 5, 9]. Своевременная диагностика с определением этиологического фактора и основных звеньев патогенеза позволит своевременно определить дальнейшую тактику ведения беременности, обследования и лечения плода и новорожденного.

Классификация, этиология и патогенез

Этиология развившейся НВП является определяющим фактором при решении вопроса о ведении беременности. Так, например, при нормальном кариотипе плода на сроке беременности более 18 недель очень часто беременность пролонгируется с проведением антенатального лечения [10]. Кроме того, это необходимо для проведения этиотропной и патогенетической терапии в неонатальном периоде. Наличие хромосомных и генетических аномалий у ребенка с НВП свидетельствует о необходимости генетического консультирования семейной пары [4].

В основе НВП лежат различные нозологии, которые одновременно являются основой для классификации. Существуют несколько крупных исследований, посвященных систематизации основных причин данного заболевания. Основываясь на этих работах, можно разделить этиологические факторы НВП на 13 основных категорий, различающихся по частоте встречаемости (табл. 1) [4, 6, 7, 11–15].

Таким образом, ведущими причинами развития НВП, по данным разных исследователей, являются синдромальная патология, заболевания сердечно-сосудистой системы, инфекционные заболевания.

Патология сердечно-сосудистой системы (ССС) составляет, по данным разных исследователей, от 6,4 до 35,3% всех случаев НВП (табл. 1). Развитие НВП при этом связано с сердечной недостаточностью (СН) [8]. Чаше НВП является следствием СН, возникающей в результате врожденных пороков сердца (например, аномалия Эбштейна, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, гипоплазия правых отделов сердца и др.) [16]. СН, возникающая при структурных аномалиях сердца, может приводить к повышению центрального венозного давления (ЦВД), что запускает каскад патогенетических механизмов НВП. Снижение всасывание в лимфатические капилляры и нарушение лимфатического возврата приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и прогрессированию отечного синдрома. В результате отека плаценты нарушается газообмен, следствием чего является гипоксическое повреждение капиллярной мемб-

раны сосудов плода с перемещением белков плазмы в интерстиций [8]. К развитию НВП довольно часто приводят нарушения сердечного ритма. Тахи- и брадиаритмии способствуют снижению сердечного выброса и повышению ЦВД, результатом чего является развитие НВП. Фетальные тахикардии возникают в 0,4–0,6% всех беременностей, что имеет большое значение в заболеваемости НВП [3, 16].

Пороки развития легких и грудной клетки приводят к НВП в 0,7–9,9% случаев (табл. 1). При этом развитие НВП связано с объемной перегрузкой сердца и СН, повышением внутригрудного давления и увеличением ЦВД. Наиболее часто НВП развивается в результате врожденной кистозно-аденоматозной мальформации легких (КАМЛ), бронхолегочной секвестрации, врожденной диафрагмальной грыжи [17].

Частота встречаемости КАМЛ широко варьирует, от 1:2000–3000 до 1:35 000 живорожденных. Объем легких при данном пороке увеличивается, что приводит к сдавлению сердца и центральных вен [18]. Бронхолегочная секвестрация — порок развития, при котором рудиментарный участок легочной ткани развивается независимо от основного интактного легкого и автономно кровоснабжается артерией, аномально отходящей от аорты или ее ветвей. Данный порок обуславливает перегрузку объемом левых отделов сердца с формированием лево-правого шунта, вследствие чего развивается СН и НВП [17, 19]. Врожденная диафрагмальная грыжа — порок развития, который возникает при отсутствии разделения брюшной полости и грудной клетки вследствие дефекта диафрагмы, что приводит к перемещению желудка, селезенки и других органов в грудную полость. НВП при этом развивается в результате механического давления органов брюшной полости на сердце и крупные сосуды [20].

Неврологические и скелетно-мышечные расстройства имеют большое значение в механизме развития НВП. Примером таких заболеваний являются Spinabifida, врожденная миотоническая дистрофия, акинезия плода, цереброокулофациоскелетный синдром, летальный синдром множественных птеригиумов [21, 22]. Ограничение экскурсии диафрагмы плода в результате нарушения иннервации и мышечной гипотонии приводят к повышению внутригрудного давления. Также необходимо упомянуть, что снижение двигательной активности плода в целом влечет за собой нарушение оттока лимфы и накопление интерстициальной жидкости [23]. Еще одной причиной развития НВП является повышение внутригрудного давления при скелетных дисплазиях: ахондроплазии, кампомелической дисплазии, синдроме коротких ребер и полидактилии [24].

Внутриутробные инфекции, по данным Bellini S. et al. (2015), составляют 6,7% среди всех причин НВП [4]. Токсоплазмоз, сифилис, энтеровирусная, цитомегаловирусная инфекция и инфекция, вызванная парвовирусом В19, являются наиболее распространенными этиологическими факторами НВП. Около 20% случаев НВП, обусловленной инфекционными агентами, связывают с парвовирусом В19 [25]. Парвовирус, помимо эмбрионального миокардита, может способствовать развитию апластической анемии, что приводит к прогрессирующему течению НВП. Другими инфекционными причинами НВП могут быть листериоз, краснуха, лептоспироз [26]. Описан также редкий

Таблица 1. Сравнительная характеристика частоты встречаемости основных этиологических факторов НВП в % [4, 6, 7, 11–15]
Table 1. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of the main etiological factors of NIHF in % [4, 6, 7, 11–15]

Категории	Bellini C. et al.	Hartge H.R. et al.	Laterre M. et al.	He S. et al.	Кадыбер - диева и соавт.	Sileo F.G. et al.	Tolia V.N. et al.	Steurer M.A. et al.
Хромосомные аномалии и синдромальная патология	14.5	44.5	42.2	13.5	28.5	35	18.8	4.9
Патология лимфатической системы	15	0.5	13.7	0.6	5	0	0	7,4
Сердечно-сосудистая патология	20.1	15.1	9.8	6.4	13.6	14	35.3	19
Инфекции	7	4.1	7.8	1.5	10	10.7	11.4	0
Гематологические заболевания	9.3	0	7.8	61.8	5.7	4.5	8.6	9,6
Торакальные аномалии	2.3	0	2	0.8	7.9	0	0.7	9,9
Фето-фетальный трансфузионный синдром	4.1	0.9	1	0.8	0	0	5.7	3,9
Патология мочевыводящей системы	0.9	0.5	1	0	1.4	0	3.9	10,2
Опухолевые процессы	0.7	0.5	1	0	4.3	2.5	0	0
Болезни обмена веществ	1.3	1.4	0	0	1.4	0	0	0,2
Патология ЖКТ	1.3	1.8	0	0.8	2.9	0	3	7,4
Другие причины	3.6	6	0	0.4	0	7.8	12.6	4,1
Идиопатические случаи	19.8	24.8	13.7	13.1	19.3	25.5	0	23,4
Всего (чел.)	1338	218	102	482	140	243	1433	1289

случай развития НВП на фоне рецидивирующей инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2 типа [27]. Имеются данные о развитии НВП у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [28]. Вышеперечисленные инфекционные агенты могут провоцировать развитие фетального миокардита, эндокардита, нарушать работу проводящей системы сердца. Кроме того, поражаются капиллярные мембраны с формированием «капиллярной утечки», развивается фетальный гепатит, снижается синтетическая функция печени, что может привести к развитию в том числе и онкотических отеков [4].

Осложненное течение беременности, способствующее формированию НВП, чаще всего включает аномалии плаценты и пуповины: опухоли плаценты и пуповины (хориоангиома, ангиомиосаркома), артериовенозные шунты, травмы плаценты, аневризма пупочной артерии, тромбоз вены пуповины, истинный узел пуповины. НВП часто сопровождается некоторыми заболеваниями матери, например, системную красную волчанку и гестационный сахарный диабет. Опухоли плода и плаценты называются причиной НВП в 2–7% случаев. Основным патогенетическим механизмом в этом случае значителен шунтирование из-за обильной васкуляризации опухоли, с последующим формированием СН и развитием НВП. Одной из самых частых причин является тератома (крестцово-копчиковая, медиастинальная и глоточная) [8]. Плацентарные хориоангиомы встречаются примерно в 1% беременностей. Небольшие образования обычно не имеют клинического значения, но размеры > 5 см могут действовать как артериовенозные шунты большого объема и приводить к водянке из-за СН с высоким выбросом [3, 29, 30]. Одной из наиболее распространенных причин НВП является многоплодная беременность, осложненная фето-фетальным гемотрансфузионным синдромом [3]. НВП при синдроме фето-фетальной

гемотрансфузии (СФФГ) выявляется с частотой от 1 до 6% случаев [11, 14, 15]. СФФГ возникает при образовании анастомозирующих сосудов между двумя фетальными системами кровообращения. В тяжелых случаях у одного или обоих близнецов может образоваться водянка, которая является 4 стадией развития СФФГ, характеризующейся неблагоприятным прогнозом [29]. Плод-реципиент формирует водянку за счет увеличения ОЦК, гипертонии и развивающейся вследствие этого СН. У плода-донора резко снижается венозный и лимфатический возврат, что также может способствовать появлению генерализованных отеков [3, 4].

Анемии плода, приводящие к развитию неиммунной водянки, могут возникать вследствие кровотечений, гемолиза эритроцитов в результате гемоглинопатий (альфа-талассемия), ферментопатий (дефицит глюкозофосфатизомеразы, пируваткиназы и дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), угнетения эритропоэза [8, 16, 17, 24]. Анемия приводит к хронической гипоксии, которая запускает три звена патогенеза НВП: 1) снижение онкотического давления вследствие централизации кровотока и уменьшения синтеза альбумина в печени; 2) увеличение проницаемости капилляров и выход белков плазмы в интерстиций; 3) активация экстрамедуллярного гемопоэза в печени, ухудшающая её белково-синтетическую функцию и приводящая к сдавлению воротной и поллой вены. Все это вызывает развитие тяжелых генерализованных отеков у плода [3, 8, 23, 24].

Наследственные болезни обмена веществ (НБО), главным образом лизосомальные болезни накопления (болезнь Нимана-Пика типа С, болезнь Гоше типа 2, дефицит фермента бета-глюкуронидазы) являются причиной НВП в 1,3–2% случаев (табл. 1) [8, 31]. Развитие НВП при НБО обусловлено развитием обструкции венозного оттока, снижением эритропоэза и анемией, гипопропротеинемией

[24]. При этом основными клиническими проявлениями являются гепатомегалия и асцит [27]. Как причина НВП наследственные болезни обмена встречаются относительно редко, поэтому сначала нужно исключать другие, более распространенные причины с помощью ультразвукового исследования, лабораторных анализов и кариотипирования [31].

Заболевания мочевыделительной системы, такие, как наследственные нефротические синдромы (фокальный сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз, нефротический синдром финского типа), а также синдром Фрейзера, сопровождающегося агенезией почек, формируют НВП в 0,5–3,9% случаев (табл. 1) [3, 8]. Другими причинами развития НВП, ассоциированными с заболеваниями мочевыделительной системы, являются атрезия или стеноз лоханочно-мочеточникового соединения, шейки мочевого пузыря и уретры, клапаны задней уретры у плодов мужского пола, синдром «сливового» живота [7]. Нарушение оттока мочи, ее транссудация, и повышение давления в мочевом пузыре с возможным повреждением его стенки или чашечно-лоханочной системы неизбежно ведет к дисплазии почек и почечной недостаточности, запуская механизм формирования НВП [24].

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводит к развитию НВП в 0,8–3% случаев (табл. 1). К основным заболеваниям, способствующим НВП относится мекониевый перитонит, фетальный цирроз, холестаза, поликистоз и гемангиома печени [11]. Считается, что в основе развития НВП при патологии ЖКТ лежит снижение внутрисосудистого осмотического давления, возникающее при инфаркте и воспалении кишечной стенки. Это в свою очередь приводит к нарушению целостности капилляров, транссудации белка в брюшную полость и развитию асцита [29]. Также в качестве патофизиологических механизмов могут рассматриваться венозный застой, снижение синтетической функции печени, гипоальбуминемия и внутрипеченочная пролиферация метаболитов, артериовенозное шунтирование [8].

Генетические заболевания, лежащие в основе развития НВП чаще включают такие хромосомные аномалии, как синдромы Тернера, Дауна и Эдвардса [8]. Причиной НВП при данных заболеваниях являются врожденные пороки сердца, поражение печени, нервно-мышечные нарушения. Особый интерес представляет группа RAS-патий, представленная синдромом Нунан и его аллельным вариантом синдромом LEOPARD, кардио-фасцио-кожным синдромом и синдромом Костелло. Данные заболевания характеризуются полиорганным поражением. Наиболее частыми проявлениями является изменение черепно-лицевого скелета (макроцефалия, гипертелоризм и т.д.), низкорослость, задержка умственного развития, неврологические нарушения (эпилепсия, нейросенсорная глухота), врожденные пороки сердца [32]. Причиной являются мутации в генах RPTN11, SOS1, HRAS, KRAS, BRAF, MAP2K1 и MAP2K2, CBL. Синдромальная патология приводит к развитию НВП, главным образом, в результате аномалий лимфатической и сердечно-сосудистой системы [16].

Клинические проявления

НВП клинически проявляется аномальным скоплением жидкости в двух или более полостях организма (в плевральной, перикардальной или брюшной полостях) или

выпотом в одной полости в совокупности с анасаркой. Однородного мнения относительно количества выпота и затронутых полостей нет. Некоторые авторы описывают корреляцию между количеством затронутых компартментов тела и выживаемостью плода [33]. В других исследованиях показывается, что прогноз НВП у плода и новорожденного в первую очередь зависит от этиологии [9].

Наиболее частыми проявлениями НВП являются асцит и выпот в плевральную полость. По данным An X. et al. (2015), из 10 плодов, страдающих НВП, 8 имели плевральный выпот, у 7 из которых он имел двусторонний характер [34]. По данным анализа Huang H.R. et al. (2007), плевральный выпот встречался у 75% новорожденных с НВП [35]. Небольшие плевральные выпоты могут вызывать респираторные расстройства с характерной для них клиникой, а массивные могут привести к гипоплазии легких вследствие внутригрудной компрессии с дальнейшим развитием респираторного дистресса, дыхательной недостаточности и/или СН. Также вследствие НВП может развиваться пневмоторакс или хилоторакс.

Асцит является довольно ранним проявлением водянки плода, его можно обнаружить по данным ультразвукового скрининга уже на 20-й неделе беременности. Большое скопление жидкости может вызывать компрессию кишечника с развитием некротического энтероколита, перемещение диафрагмы вверх, с формированием гипоплазии легких [36]. Поскольку изолированный асцит наблюдается при многих других системных заболеваниях, важно дифференцировать НВП, сопровождающуюся скоплением жидкости в брюшной полости от других причин [37].

Еще одним клиническим проявлением НВП может быть зеркальный синдром, проявляющийся «схожими» с плодом симптомами у матери. Данный синдром развивается в 29% случаев НВП. У беременной женщины могут появляться генерализованные отеки, сопровождающиеся стремительной прибавкой массы тела [38]. В 40% это может сочетаться с протеинурией и в 60% повышением артериального давления. Также при НВП часто наблюдаются многоводие и плацентомегалия [24]. Выраженный отечный синдром дополняется клиническими проявлениями основного заболевания, вызвавшего НВП, ухудшая течение перинатального периода.

Диагностика

Пренатальная диагностика. Алгоритм антенатальной диагностики НВП позволяет выявить не только наличие, но и в большинстве случаев установить причину данной патологии. Однако, не всегда это представляется возможным. Так, в исследовании Sileo F.G. et al. (2020) причина НВП не была установлена в 25,5% случаев [11].

Важным этапом диагностики является тщательный сбор анамнеза у матери с уточнением наличия угроз прерывания, выкидышей, НВП при предыдущих беременностях. Большое значение имеет генеалогический анамнез, в частности наличие генетических заболеваний и близкородственных браков у родителей и членов семьи. Необходима также оценка риска инфекционных заболеваний плода, включая недавние заболевания, инфекционные контакты, путешествия, профессию беременной [39].

Первое детальное ультразвуковое исследование (УЗИ) проводится между 18 и 21 неделями беременности. Имен-

Таблица 2. Наиболее частые инфекционные агенты, приводящие к НВП и методы их диагностики [44–48]
Table 2. The most common infectious agents leading to NIHF and methods of their diagnosis [44–48]

Возбудитель	Методы диагностики
Парвовирус В19	Обнаружение специфических IgM; ПЦР крови, ликвора
<i>T. gondii</i>	Определение уровня IgA и/или IgM, IgG в крови, IgM, IgG в спинномозговой, плевральной и/или асцитической жидкости. Определение avidности IgG к <i>T. gondii</i> в крови матери. ПЦР крови.
<i>Rubellavirus</i>	Определение уровня антител IgM и IgG в крови у матери и ребенка. Оценка avidности к вирусу.
<i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes simplex virus 1,2</i>	Определение уровня антител IgM и IgG в крови и спинномозговой жидкости у ребенка. Выявление ДНК вируса методом ПЦР в моче.
<i>Treponema pallidum</i>	RPR-тест быстрых плазменных реагинов, VDRL-теста на наличие кардиолипиновых антител в крови, спинномозговой жидкости.

но этот рутинный метод играет ключевую роль в постановке диагноза НВП. При пренатальном ультразвуковом скрининге проводится оценка частоты и ритма сердечных сокращений, индекса резистентности пупочных артерий, конечного диастолического объема, пиковой скорости кровотока средней мозговой артерии и наличие структурных аномалий плода, пуповины и плаценты, объем околоплодных вод.

Наиболее частыми ультразвуковыми признаками, характерными для НВП, по данным Vanaparthy R. et al. (2023), являются асцит и отек кожи головы, задней части шеи, грудной клетки и живота плода. УЗИ предоставляет возможность идентифицировать многоводие и отек плаценты, хориоангиому плаценты еще до 20-й недели беременности, а плевральный и перикардиальный выпот до 15-й недели [8]. По данным Kim S.A. et al. (2015), количество полостей с избыточным скоплением жидкости напрямую связано с риском внутриутробной смерти. По результатам данного исследования разработана шкала ультразвуковой оценки тяжести неиммунной водянки (ultrasonographic severity scoring of non-immune hydrops, USNIH). Согласно USNIH, при обнаружении жидкости в двух областях тела, смертность составляет 12,5%, в трех областях тела 62,5%, в четырех областях тела 100% [33]. Схожие данные получены в исследовании Yeom W. et al. (2015), что подтверждает предположение о диагностической значимости количества полостей скопления жидкости [40].

При наличии избыточного скопления жидкости в различных областях тела плода для постановки диагноза НВП в первую очередь необходимо исключение аллоиммунизации. Поэтому оценка группы крови и резус-фактора матери наряду с выполнением непрямой пробы Кумбса даже при отрицательных результатах первичного скрининга, в случае выявления признаков НВП проводятся повторно. Кроме того, на основании серологического тестирования уточняются маркеры TORCH-инфекций, сифилиса и парвовируса В19 [3].

Инвазивные методы пренатальной диагностики рекомендуются применять в случаях, когда у плода отсутствуют тяжелые структурные аномалии развития, а другие возможные причины НВП исключены с помощью неинвазивных исследований. Амниоцентез позволяет провести исследования, направленные на выявление лизосомальных болезней накопления, а также ПЦР-тестирование для выявления TORCH-инфекций и ДНК парвовируса В19. Для генетического анализа используется кордоцентез [3]. Кордоцентез позволяет провести поиск генетических патоло-

гий плода методами кариотипирования или, более актуального на данный момент, хромосомного микроматричного анализа, позволяющего выявить сравнительно большее количество мутаций [41]. В исследовании Sparks T.N. et al. (2019) с помощью метода хромосомного микроматричного анализа удалось подтвердить этиологию НВП в 25% случаев. При отрицательном результате проводилось секвенирование генома, позволившего поставить диагноз еще в 9% случаев [42].

Постнатальная диагностика. Первоначальной задачей постнатальной диагностики является общая оценка состояния новорожденного. Комплексное обследование включает в себя клинический и биохимический анализ крови, микробиологические исследования, анализ кислотно-основного состояния, а также инструментальные исследования. Любые отклонения от нормы на этапе общеклинических исследований могут иметь значение для дальнейшего диагностического поиска [24]. При наличии плеврального выпота проводится пункция плевральной полости с последующим анализом плевральной жидкости [43]. Большое значение имеет оценка напряженности иммунитета новорожденного к наиболее частым инфекционным агентам, приводящим к НВП (табл. 2) [44–48].

Исследования гематологических показателей новорожденного включают пробу Кумбса, тестирование на дефицит глюкозо-6-фосфатгидрогеназы, определение осмотической резистентности эритроцитов, электрофорез гемоглобина [8, 16, 17, 24]. Генетические исследования включают кариотипирование, микроматричный хромосомный анализ, экзомное и геномное секвенирование, гентипирование, поиск лизосомальных болезней накопления [49].

Дальнейшие шаги в диагностике зависят от предполагаемой причины НВП. В качестве дополнительных инструментальных методов диагностики используется компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки при наличии патологии легких. При подозрении на артериовенозную мальформацию или для выявления внутричерепных кальцификатов проводится нейросонография, КТ, магнитно-резонансная ангиография [50–52]. Для визуализации гемангиом печени, подтверждения асцита, аномалий почек и мочевыводящих путей используется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек [53, 54].

Таблица 3. Основные этиологические факторы НВП и методы лечения [29, 43, 57, 58, 60, 61]
Table 3. The most common ethiological factors of NIHF and treatment methods [29, 43, 57, 58, 60, 61]

Этиология	Терапия/используемые препараты
Злокачественные виды аритмий	Трансплацентарное введение антиаритмических препаратов. Флекаинид, соталол и амиодарон
АВ-блокада	Введение бета-агонистов. Тербуталин, сальбутамол и изопреналин
Анемия	Внутриутробное переливание крови. Донорские отмытые эритроциты
Гидроторакс. Хилоторакс	Торакоцентез, плевроперитонеальное шунтирование, плевродез
КАПРЛ	Торакоамниотическое шунтирование
СФФГ	Септостомия, лазерная абляция плацентарных анастомозов

Лечение

Принятие решения о тактике ведения пациента с НВП является первоочередной задачей. На базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова с 2015 г. по 2020 г. проводилось исследование по выбору пассивной или активной тактики ведения беременных с диагностированной НВП. Общая выживаемость в подгруппе с активной тактикой составила 60,5%, тогда как в подгруппе с выжидательной тактикой — 18,8% [55]. Для выбора тактики лечения все случаи НВП должны быть определены в одну из категорий: поддающиеся терапии (необходимо срочное лечение или направление в специализированный центр); с вероятным летальным исходом (прерывание беременности или пассивная тактика являются наиболее подходящими вариантами); идиопатические случаи (прогноз неблагоприятный, но неопределенный). От категории будет зависеть выбор тактики ведения плода и новорожденного [3].

Аntenатальное лечение. Варианты внутриутробной терапии НВП варьируют в зависимости от этиологии (табл. 3).

При злокачественных видах аритмий (наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, полная поперечная блокада) необходимо трансплацентарное введение антиаритмических препаратов [3, 56]. При тахиаритмиях в качестве терапии первой линии можно использовать такие препараты, как флекаинид и соталол [57]. При АВ блокадах препаратами выбора являются β-агонисты (тербуталин, сальбутамол и изопреналин), или атропин сульфат, которые используются для увеличения частоты желудочковых сокращений плода [58]. Для поддержания сердечного выброса применяются вазоактивные препараты — адреналин, дофамин. В случае трудноизлечимой гипотонии следует рассмотреть возможность применения стероидов в низких дозах 1—3 мг/кг/сутки [59].

Наиболее распространенным антенатальным вариантом лечения анемии плода практически любой этиологии (парвовирусная инфекция В19, фетоматеринские трансфузии, хориоангиомы плаценты, альфа-талласемия) является внутриутробное переливание крови плоду путем пункции пуповины под контролем УЗИ. Показанием является уровень гематокрита плода < 30% или гемоглобина < 10 г/дл [60].

Аntenатальное лечение гидроторакса, хилоторакса сводятся к торакоцентезу, плевро-перитонеальному шунтированию и плевродезу [43].

Терапией КАПРЛ является торако-амниотическое шунтирование. Согласно ретроспективному исследованию

11 плодов с макрокистозной КАПРЛ, осложнившейся НВП, в результате торако-амниотического шунтирования водянка и/или многоводие разрешались в 100% случаев [61].

Варианты медицинского антенатального вмешательства при СФФГ включают в себя преднамеренную септостомию промежуточной мембраны для выравнивания жидкости в обоих амниотических мешках, амниоредукцию избыточной жидкости в мешке реципиента и лазерную абляцию плацентарных анастомозов [29].

Ведется изучение потенциальных мишеней для таргетной терапии заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции RAS/MAPK пути [62, 63].

Важная часть ведения больных с НВП — выбор срока и вида родоразрешения, так как существует корреляция между гестационным возрастом и выживаемостью при НВП [7, 62]. Согласно исследованию Unal E.T. et al. (2021), при установленной НВП чаще проводится операция кесарева сечения (90,5%), но достоверных статистических различий в методе родоразрешения нет [63]. В исследовании Yeom W. et al. (2015) 31,4% выживших детей с НВП рождались естественным путем [40]. На выживаемость плода более существенное влияние оказывает своевременность и адекватность проводимых реанимационных мероприятий после рождения, включающих интубацию трахеи, дренирование жидкости из трахеобронхиального дерева, а в ряде случаев торакоцентез, парацентез брюшной полости и перикардоцентез [3, 61]. После реанимации новорожденного, стабилизации и установки пупочных катетеров лечение должно быть направлено на устранение причины и осложнений НВП [24].

Заключение

НВП является крайне тяжелым состоянием, в большинстве случаев характеризующимся неблагоприятным прогнозом. Сегодня понятие НВП объединяет множество разнообразных этиологических факторов и патогенетических механизмов, понимание которых открывает новые диагностические и терапевтические перспективы. Применение такого подхода приводит к возможности полноценного медико-генетического консультирования семей, выбору обоснованной тактики ведения беременности, антенатального и постнатального лечения, а также улучшению перинатальных исходов при неиммунной водянке плода. Учитывая предполагаемую этиологию НВП, необходим широкий спектр антенатальных и постнатальных диагностических мероприятий.

Список литературы:

1. Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л. Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10:28–34. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34>
2. Guo D, He S, Lin N, Dai Y, Li Y, Xu L at al. Genetic disorders and pregnancy outcomes of non-immune hydrops fetalis in a tertiary referral center. *BMC Med Genomics*. 2023 Apr 20; 16(1):83. DOI: 10.1186/s12920-023-01505-y
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline 7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb; 212(2):127–39. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.018
4. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA at al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015 May; 167A(5):1082–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.36988
5. Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM, Al-Kouatly HB, Berger SI. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021 Jan; 23(1):3–12. DOI: 10.1038/s41436-020-00967-0
6. Tolia VN, Hunter Clark R Jr, Perelmuter B, Frankfurt JA, Ahmad KA, Abrams ME at al. Hydrops fetalis-trends in associated diagnoses and mortality from 1997–2018. *J Perinatol*. 2021 Oct; 41(10):2537–2543. DOI: 10.1038/s41372-021-01179-3
7. Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC, Norton ME at al. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr*. 2017 Aug; 187:182–188.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.025
8. Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops Fetalis. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
9. Derderian SC, Jeanty C, Fleck SR, Cheng LS, Peyvandi S, Moon-Grady AJ at al. The many faces of hydrops. *J Pediatr Surg*. 2015 Jan; 50(1):50–4; discussion 54. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.027
10. Kearney, H.M., et al., American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011; 13(7):680–5.
11. Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S at al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Sep; 56(3):416–421. DOI: 10.1002/uog.22019
12. Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajer Y. Improved diagnosis in non-immune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn*. 2018 Apr; 38(5):337–343. DOI: 10.1002/pd.5243
13. Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Dec; 195:128–132. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.006
14. He S, Wang L, Pan P, Wei H, Meng D, Du J at al. Etiology and Perinatal Outcome of Nonimmune Hydrops Fetalis in Southern China. *AJP Rep*. 2017 Apr; 7(2):e111–e115. DOI: 10.1055/s-0037-1603890
15. Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Тетруашвили Н.К., Костюков К.В., Донников А.Е. и др. Неиммунная водянка плода: основные причины. *Акушерство и гинекология*. 2019; 11:186–91. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.186-191>
16. Yuan SM. Cardiac Etiologies of Hydrops Fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017 Apr; 221(2):67–72. DOI: 10.1055/s-0042-123825
17. Козлов П.В., Кузнецов П.А., Леонова Е.И., Константинова К.И. Неиммунная водянка плода. Современный взгляд на проблемы этиологии, патогенеза и перинатального исхода. *Проблемы репродукции*. 2014; (6):83–87.
18. Aryal K, Regmi PR, Adhikari G, Bhattacharai U, Sedhain SP. Congenital pulmonary airway malformation (CPAM): A case report and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2023 Jul 25; 18(10):3483–3486. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.07.018
19. Дубова Е.А., Павлов К.А., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Кулабухова Е.А., Щёголев А.И. Внелегочная секвестрация легкого. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011; 2:53–59.
20. Holden KI, Harting MT. Recent advances in the treatment of complex congenital diaphragmatic hernia—a narrative review. *Transl Pediatr*. 2023 Jul 31; 12(7):1403–1415. DOI: 10.21037/tp-23-240
21. Suzumura H, Arisaka O. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 685:210–4. DOI: 10.1007/978-1-4419-6448-9_19
22. Mohtisham FS, Sallam A, Shawli A. Lethal multiple pterygium syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019 May 8; 12(5):e229045. DOI: 10.1136/bcr-2018-229045

References:

1. Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bockeria E.L. Non-immune hydrops fetalis: modern principles of diagnosis and treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 10:28–34 (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34>
2. Guo D, He S, Lin N, Dai Y, Li Y, Xu L at al. Genetic disorders and pregnancy outcomes of non-immune hydrops fetalis in a tertiary referral center. *BMC Med Genomics*. 2023 Apr 20; 16(1):83. DOI: 10.1186/s12920-023-01505-y
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline 7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb; 212(2):127–39. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.018
4. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA at al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015 May; 167A(5):1082–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.36988
5. Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM, Al-Kouatly HB, Berger SI. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021 Jan; 23(1):3–12. DOI: 10.1038/s41436-020-00967-0
6. Tolia VN, Hunter Clark R Jr, Perelmuter B, Frankfurt JA, Ahmad KA, Abrams ME at al. Hydrops fetalis-trends in associated diagnoses and mortality from 1997–2018. *J Perinatol*. 2021 Oct; 41(10):2537–2543. DOI: 10.1038/s41372-021-01179-3
7. Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC, Norton ME at al. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr*. 2017 Aug; 187:182–188.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.025
8. Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops Fetalis. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
9. Derderian SC, Jeanty C, Fleck SR, Cheng LS, Peyvandi S, Moon-Grady AJ at al. The many faces of hydrops. *J Pediatr Surg*. 2015 Jan; 50(1):50–4; discussion 54. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.027
10. Kearney, H.M., et al., American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011; 13(7):680–5.
11. Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S at al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Sep; 56(3):416–421. DOI: 10.1002/uog.22019
12. Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajer Y. Improved diagnosis in non-immune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn*. 2018 Apr; 38(5):337–343. DOI: 10.1002/pd.5243
13. Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Dec; 195:128–132. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.006
14. He S, Wang L, Pan P, Wei H, Meng D, Du J at al. Etiology and Perinatal Outcome of Nonimmune Hydrops Fetalis in Southern China. *AJP Rep*. 2017 Apr; 7(2):e111–e115. DOI: 10.1055/s-0037-1603890
15. Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L., Tetruashvili N.K., Kostyukov K.V., Donnikov A.E. et al. Non-immune hydrops fetalis: main causes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 11:186–91. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.186-191>
16. Yuan SM. Cardiac Etiologies of Hydrops Fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017 Apr; 221(2):67–72. DOI: 10.1055/s-0042-123825
17. Kozlov PV, Kuznetsov PA, Leonova EI, Konstantinova KI. Nonimmune fetal hydrops. Current approach to the etiology, pathogenesis and perinatal outcomes. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014; (6):83–87. (In Russ.)
18. Aryal K, Regmi PR, Adhikari G, Bhattacharai U, Sedhain SP. Congenital pulmonary airway malformation (CPAM): A case report and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2023 Jul 25; 18(10):3483–3486. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.07.018
19. Dubova E.A., Pavlov K.A., Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Kulabukhova E.A., Shchegolev A.I. Extrapulmonary sequestration of the lung. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*, 2011; 2:53–59. (In Russ.)
20. Holden KI, Harting MT. Recent advances in the treatment of complex congenital diaphragmatic hernia—a narrative review. *Transl Pediatr*. 2023 Jul 31; 12(7):1403–1415. DOI: 10.21037/tp-23-240
21. Suzumura H, Arisaka O. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 685:210–4. DOI: 10.1007/978-1-4419-6448-9_19
22. Mohtisham FS, Sallam A, Shawli A. Lethal multiple pterygium syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019 May 8; 12(5):e229045. DOI: 10.1136/bcr-2018-229045

23. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar; 158A(3):597–605. DOI: 10.1002/ajmg.a.34438
24. Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol*. 2020 Mar; 47(1):105–121. DOI: 10.1016/j.clp.2019.10.001
25. Essary L.R. et al. Frequency of parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis and utility of three diagnostic methods. *Hum. Pathol*. 1998; 29(7):696–701.
26. Faye-Petersen OM, Heller DS. Pathology of the stillborn infant for the general pathologist: part 2. *Adv Anat Pathol*. 2015 Mar; 22(2):71–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000060
27. Pfister KM, Schleiss MR, Reed RC, George TN. Non-immune hydrops fetalis caused by herpes simplex virus type 2 in the setting of recurrent maternal infection. *J Perinatol*. 2013 Oct; 33(10):817–20. DOI: 10.1038/jp.2013.68
28. Garcia-Manau P, Garcia-Ruiz I, Rodo C, Sulleiro E, Maiz N, Catalan M et al. Fetal Transient Skin Edema in Two Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020 Nov; 136(5):1016–1020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004059
29. Diehl W, Diemert A, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Feb; 28(2):227–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.12.001
30. Fan M, Skupski DW. Placental chorioangioma: literature review. *J Perinat Med*. 2014 May; 42(3):273–9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0170
31. Al-Kouatly HB, Felder L, Makhamreh MM, Kass SL, Vora NL, Berghella V et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn*. 2020 May; 40(6):738–745. DOI: 10.1002/pd.5678
32. Faassen M.V. RAS pathies: Noonan syndrome and other related diseases. Literature review. *Problems of Endocrinology*. 2014; 60(6):45–52. (In Russ.)
33. Kim SA, Lee SM, Hong JS, Lee J, Park CW, Kim BJ et al. Ultrasonographic severity scoring of non-immune hydrops: a predictor of perinatal mortality. *J Perinat Med*. 2015 Jan; 43(1):53–9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0208
34. An X, Wang J, Zhuang X, Dai J, Lu C, Li X et al. Clinical Features of Neonates with Hydrops Fetalis. *Am J Perinatol*. 2015 Nov; 32(13):1231–9. DOI: 10.1055/s-0035-1552934
35. Huang HR, Tsay PK, Chiang MC, Lien R, Chou YH. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol*. 2007 Jan; 24(1):33–8. DOI: 10.1055/s-2006-958158
36. Abdellatif M, Alsinani S, Al-Balushi Z, Al-Dughaihi T, Abuanza M, Al-Riyami N. Spontaneous resolution of fetal and neonatal ascites after birth. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Feb; 13(1):175–8. DOI: 10.12816/0003216
37. Dreux S, Salomon LJ, Rosenblatt J, Favre R, Houfflin-Debarge V, Broussin B et al. Biochemical analysis of ascites fluid as an aid to etiological diagnosis: a series of 100 cases of nonimmune fetal ascites. *Prenat Diagn*. 2015 Mar; 35(3):214–20. DOI: 10.1002/pd.4522
38. Teles Abrao Trad A, Czeresnia R, Elrefaei A, Ibirogba ER, Narang K, Ruano R. What do we know about the diagnosis and management of mirror syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Oct; 35(20):4022–4027. DOI: 10.1080/14767058.2020.1844656
39. Khairudin, D., Alfirevic Z., Mone F, Navaratnam, K. Non-immune hydrops fetalis: a practical guide for obstetricians. *Obstet Gynecol*, 2023; 25:110–120. <https://DOI.org/10.1111/tog.12862>
40. Yeom W, Paik ES, An JJ, Oh SY, Choi SJ, Roh CR et al. Clinical characteristics and perinatal outcome of fetal hydrops. *Obstet Gynecol Sci*. 2015 Mar; 58(2):90–7. DOI: 10.5468/ogs.2015.58.2.90
41. Kosinski P, Krajewski P, Wielgos M, Jezela-Stanek A. Nonimmune Hydrops Fetalis-Prenatal Diagnosis, Genetic Investigation, Outcomes and Literature Review. *J Clin Med*. 2020 Jun 8; 9(6):1789. DOI: 10.3390/jcm9061789
42. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, et al.; University of California Fetal-Maternal Consortium (UCfC). Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med*. 2019 Jun; 21(6):1339–1344. DOI: 10.1038/s41436-018-0352-6
43. Cömert HSY, Kader Ş, Osmanağaoğlu MA, Ural DA, Yaşar ÖF, İmamoğlu M et al. Prenatal and Postnatal Management of Intrauterine Pleural Effusions Associated with Nonimmune Hydrops Fetalis. *Am J Perinatol*. 2022 Oct; 39(13):1405–1409. DOI: 10.1055/s-0040-1721689
44. Вахитова Л.Ф., Казакова Ф.М., Абдулмыанова Г.Ф., Ишкина Ф.А. Клинический случай врожденной парвовирусной инфекции у новорожденного ребенка. *Практическая медицина*, 2019; 17(8):125–128.
45. Долгих Т.И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики. *Инфекция и иммунитет*, 2011; 1(1):43–50.
23. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar; 158A(3):597–605. DOI: 10.1002/ajmg.a.34438
24. Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol*. 2020 Mar; 47(1):105–121. DOI:10.1016/j.clp.2019.10.001
25. Essary L.R. et al. Frequency of parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis and utility of three diagnostic methods. *Hum. Pathol*. 1998; 29(7):696–701.
26. Faye-Petersen OM, Heller DS. Pathology of the stillborn infant for the general pathologist: part 2. *Adv Anat Pathol*. 2015 Mar; 22(2):71–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000060
27. Pfister KM, Schleiss MR, Reed RC, George TN. Non-immune hydrops fetalis caused by herpes simplex virus type 2 in the setting of recurrent maternal infection. *J Perinatol*. 2013 Oct; 33(10):817–20. DOI: 10.1038/jp.2013.68
28. Garcia-Manau P, Garcia-Ruiz I, Rodo C, Sulleiro E, Maiz N, Catalan M et al. Fetal Transient Skin Edema in Two Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020 Nov; 136(5):1016–1020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004059
29. Diehl W, Diemert A, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Feb; 28(2):227–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.12.001
30. Fan M, Skupski DW. Placental chorioangioma: literature review. *J Perinat Med*. 2014 May; 42(3):273–9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0170
31. Al-Kouatly HB, Felder L, Makhamreh MM, Kass SL, Vora NL, Berghella V et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn*. 2020 May; 40(6):738–745. DOI: 10.1002/pd.5678
32. Faassen M.V. RAS pathies: Noonan syndrome and other related diseases. Literature review. *Problems of Endocrinology*. 2014; 60(6):45–52. (In Russ.)
33. Kim SA, Lee SM, Hong JS, Lee J, Park CW, Kim BJ et al. Ultrasonographic severity scoring of non-immune hydrops: a predictor of perinatal mortality. *J Perinat Med*. 2015 Jan; 43(1):53–9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0208
34. An X, Wang J, Zhuang X, Dai J, Lu C, Li X et al. Clinical Features of Neonates with Hydrops Fetalis. *Am J Perinatol*. 2015 Nov; 32(13):1231–9. DOI: 10.1055/s-0035-1552934
35. Huang HR, Tsay PK, Chiang MC, Lien R, Chou YH. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol*. 2007 Jan; 24(1):33–8. DOI: 10.1055/s-2006-958158
36. Abdellatif M, Alsinani S, Al-Balushi Z, Al-Dughaihi T, Abuanza M, Al-Riyami N. Spontaneous resolution of fetal and neonatal ascites after birth. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Feb; 13(1):175–8. DOI: 10.12816/0003216
37. Dreux S, Salomon LJ, Rosenblatt J, Favre R, Houfflin-Debarge V, Broussin B et al. Biochemical analysis of ascites fluid as an aid to etiological diagnosis: a series of 100 cases of nonimmune fetal ascites. *Prenat Diagn*. 2015 Mar; 35(3):214–20. DOI: 10.1002/pd.4522
38. Teles Abrao Trad A, Czeresnia R, Elrefaei A, Ibirogba ER, Narang K, Ruano R. What do we know about the diagnosis and management of mirror syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Oct; 35(20):4022–4027. DOI: 10.1080/14767058.2020.1844656
39. Khairudin, D., Alfirevic Z., Mone F, Navaratnam, K. Non-immune hydrops fetalis: a practical guide for obstetricians. *Obstet Gynecol*, 2023; 25:110–120. <https://DOI.org/10.1111/tog.12862>
40. Yeom W, Paik ES, An JJ, Oh SY, Choi SJ, Roh CR et al. Clinical characteristics and perinatal outcome of fetal hydrops. *Obstet Gynecol Sci*. 2015 Mar; 58(2):90–7. DOI: 10.5468/ogs.2015.58.2.90
41. Kosinski P, Krajewski P, Wielgos M, Jezela-Stanek A. Nonimmune Hydrops Fetalis-Prenatal Diagnosis, Genetic Investigation, Outcomes and Literature Review. *J Clin Med*. 2020 Jun 8; 9(6):1789. DOI: 10.3390/jcm9061789
42. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, et al.; University of California Fetal-Maternal Consortium (UCfC). Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med*. 2019 Jun; 21(6):1339–1344. DOI: 10.1038/s41436-018-0352-6
43. Cömert HSY, Kader Ş, Osmanağaoğlu MA, Ural DA, Yaşar ÖF, İmamoğlu M et al. Prenatal and Postnatal Management of Intrauterine Pleural Effusions Associated with Nonimmune Hydrops Fetalis. *Am J Perinatol*. 2022 Oct; 39(13):1405–1409. DOI: 10.1055/s-0040-1721689
44. Vakhitova L.F, Kazakova F.M., Abdulymanova G.F, Ishkina F.A. Clinical case of congenital parvovirus infection in a newborn child. *Practical Medicine*, 2019; 17(8):125–128. (In Russ.)
45. Dolgikh T.I. Toxoplasmosis: modern laboratory diagnostic strategy. *Infection and Immunity*. 2011; 1(1):43–50. (In Russ.)

46. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2014 Dec; 34(13):1246–53. DOI: 10.1002/pd.4467
47. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018 Apr; 42(3):149–154. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.02.002
48. Фриго Н.В., Жукова О.В., Сапожникова Н.А. Современные лабораторные методы и алгоритмы диагностики сифилиса. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015; 14(6):56–61. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514656-61>
49. Wagner T, Fahham D, Frumkin A, Shaag A, Yagel S, Yanai N et al. The many etiologies of nonimmune hydrops fetalis diagnosed by exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2022 Jun; 42(7):881–889. DOI: 10.1002/pd.5977
50. Овсянников Д.Ю., Володин Н.Н. Заболевания легких у новорожденных: трудности диагностики, диагностические критерии и последствия. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(3):170–177. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-170-177
51. Кудаква А.М., Литвинов Н.И., Каленова И.Е., Казанцева И.В., Зубанов А.Г. Врожденная гигантская артериовенозная мальформация. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии,* 2010; 4(1):49–52.
52. Gonçalves FG, Caschera L, Teixeira SR, Viaene AN, Pinelli L, Mankad K et al. Intracranial calcifications in childhood: Part 1. *Pediatr Radiol.* 2020 Sep; 50(10):1424–1447. DOI: 10.1007/s00247-020-04721-1
53. Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В., Мыльников А.А., Нарбутов А.Г., Поляев А.Ю. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гемангиом печени у детей. *Детская хирургия,* 2017; 21(2):77–81.
54. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение,* 2018; 2(20):78–86. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00020
55. Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К. Сравнительный анализ активной и выжидательной тактики ведения беременных с неиммунной водянкой плода. *Акушерство и гинекология.* 2021; 2:55–60. doi.org/10.18565/aig.2021.2.55-60
56. Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д. Фетальные аритмии: результаты диагностики и лечения. *Анналы аритмологии,* 2008; 5(2):19–27.
57. Hill GD, Kovach JR, Saudek DE, Singh AK, Wehrheim K, Frommelt MA. Transplacental treatment of fetal tachycardia: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Nov; 37(11):1076–1083. DOI: 10.1002/pd.5144
58. Котлюкова Н.П., Рыбалко Н.А., Казанцева И.А., Симонова Л.В., Крутова А.В. Особенности диагностики, течение и исходы атриовентрикулярных блокад у новорожденных и детей раннего возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2015; 94(1):45–50.
59. Peeples ES. An evaluation of hydrocortisone dosing for neonatal refractory hypotension. *J Perinatol.* 2017 Aug; 37(8):943–946. DOI: 10.1038/jp.2017.68
60. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul; 58:2–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001
61. Schrey S, Kelly EN, Langer JC, Davies GA, Windrim R, Seaward PG et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 May; 39(5):515–20. DOI: 10.1002/uog.11084
62. Czernik C, Proquitté H, Metze B, Bühner C. Hydrops fetalis — has there been a change in diagnostic spectrum and mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb; 24(2):258–63. DOI: 10.3109/14767058.2010.483522
63. Unal ET, Bulbul A, Bas EK, Uslu HS. Frequency and Prognosis of Hydrops Fetalis: A 10-Year Single-Center Experience. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021 Sep 24; 55(3):366–373. DOI: 10.14744/SEMB.2021.65632
46. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2014 Dec; 34(13):1246–53. DOI: 10.1002/pd.4467
47. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018 Apr; 42(3):149–154. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.02.002
48. Frigo NV, Zhukova OV, Sapozhnikova NA. The modern laboratory methods and algorithms for the diagnosis of syphilis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2015; 14(6):56–61. (In Russ.) DOI.org/10.17116/klinderma201514656-61
49. Wagner T, Fahham D, Frumkin A, Shaag A, Yagel S, Yanai N et al. The many etiologies of nonimmune hydrops fetalis diagnosed by exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2022 Jun; 42(7):881–889. DOI:10.1002/pd.5977
50. Ovsyannikov D.Yu., Volodin N.N. Lung diseases in newborns: diagnostic difficulties, diagnostic criteria and consequences. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2022; 101(3):170–177. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-170-177
51. Kudakova A.M., Litvinov N.I., Kalenova I.E., Kazantseva I.V., Zubanov A.G. Congenital giant arteriovenous malformation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology,* 2010; 4(1):49–52. (In Russ.)
52. Gonçalves FG, Caschera L, Teixeira SR, Viaene AN, Pinelli L, Mankad K et al. Intracranial calcifications in childhood: Part 1. *Pediatr Radiol.* 2020 Sep; 50(10):1424–1447. DOI: 10.1007/s00247-020-04721-1
53. Polyayev Yu.A., Garbuzov R.V., Mylnikov A.A., Narbutov A.G., Polyayev A.Yu. Differentiated approach to the diagnosis and treatment of liver hemangiomas in children. *Pediatric Surgery,* 2017; 21(2):77–81. (In Russ.)
54. Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Y.L., Pekareva N.A. Congenital malformations of the kidneys and urinary tract: analysis of modern diagnostic principles and prognostically significant markers of renal tissue damage. *Neonatology: News. Opinions. Learning,* 2018; 2(20):78–86. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00020
55. Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L., Kostyukov K.V., Tetrushvili N.K. Comparative analysis of active and expectant management of pregnant women with non-immune hydrops fetalis. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 2:55–60. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.55-60>
56. Bokeria E L., Bepalova E.D. Fetal arrhythmias: results of diagnosis and treatment. *Annals of Arrhythmology,* 2008; 5(2):19–27. (In Russ.)
57. Hill GD, Kovach JR, Saudek DE, Singh AK, Wehrheim K, Frommelt MA. Transplacental treatment of fetal tachycardia: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Nov; 37(11):1076–1083. DOI: 10.1002/pd.5144
58. Kotlukova N.P., Rybalko N.A., Kazantseva I.A., Simonova L.V., Krutova A.V. Features of diagnosis, course and outcomes of atrioventricular blockade in newborns and young children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2015; 94(1):45–50. (In Russ.)
59. Peeples ES. An evaluation of hydrocortisone dosing for neonatal refractory hypotension. *J Perinatol.* 2017 Aug; 37(8):943–946. DOI: 10.1038/jp.2017.68
60. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul; 58:2–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001
61. Schrey S, Kelly EN, Langer JC, Davies GA, Windrim R, Seaward PG et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 May; 39(5):515–20. DOI: 10.1002/uog.11084
62. Czernik C, Proquitté H, Metze B, Bühner C. Hydrops fetalis — has there been a change in diagnostic spectrum and mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb; 24(2):258–63. DOI: 10.3109/14767058.2010.483522
63. Unal ET, Bulbul A, Bas EK, Uslu HS. Frequency and Prognosis of Hydrops Fetalis: A 10-Year Single-Center Experience. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021 Sep 24; 55(3):366–373. DOI: 10.14744/SEMB.2021.65632

Статья поступила 22.01.2024

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщать.
Conflict of interests. The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Чуелов С. Б., Россина А. Л.

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Актуальность проблемы спарганоза обусловлена широкой распространенностью данного заболевания в дикой природе, полиморфизмом клинических проявлений и возможностью тяжелых поражений орбит, центральной нервной системы и внутренних органов. **Целью** работы является обобщение имеющихся в литературе данных об этиологии, эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении, профилактике спарганоза. **Материалы и методы:** проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 30 лет, в том числе, Интернет-ресурсов. **Результаты.** Возбудителями спарганоза являются *Spirometra decipiens*, *Spirometra erinaceieuropaei*, *Spirometra folium*, *Spirometra mansoni*, а также *Sparganum proliferum*. Выделяют непролиферативный (периферический, церебральный, спинальный, глазной, висцеральный) и пролиферативный спарганоз. Диагностика осуществляется на основе комплекса клинических, инструментальных, серологических, молекулярно-генетических исследований. Лечение рекомендуется хирургическое: полное удаление спарганов.

Ключевые слова: спарганоз, *Spirometra decipiens*, *Spirometra erinaceieuropaei*, *Spirometra folium*, *Spirometra mansoni*, *Sparganum proliferum*

Sparganosis

Chuelov S. B., Rossina A. L.

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

The urgency of the problem of sparganosis is due to the widespread prevalence of this disease in the wild, polymorphism of clinical manifestations and the possibility of severe damage to the orbits, central nervous system and internal organs. **The purpose** and result of the work is to summarize the data available in the literature on the etiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment, and prevention of sparganosis. **Conclusion.** The causative agents of sparganosis are *Spirometra decipiens*, *Spirometra erinaceieuropaei*, *Spirometra folium*, *Spirometra mansoni*, and *Sparganum proliferum*. Allocate non-proliferative (peripheral, cerebral, spinal, ocular, visceral) and proliferative sparganosis. Diagnostics is carried out on the basis of a complex of clinical, instrumental, serological, molecular genetic studies. Surgical treatment is recommended: complete removal of the spargans.

Keywords: sparganosis, *Spirometra decipiens*, *Spirometra erinaceieuropaei*, *Spirometra folium*, *Spirometra mansoni*, *Sparganum proliferum*

Для цитирования: Чуелов С.Б., Россина А.Л. Спарганоз. Детские инфекции. 2024; 23(1):44-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-44-48

For citation: Chuelov S.B., Rossina A.L. Sparganosis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):44-48. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-44-48

Информация об авторах:

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

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

Спарганозом называют заболевание, вызываемое личинками цестод из отряда *Diphyllobothriidea*, семейства *Diphyllobothriidae*, рода *Spirometra*. Различные виды спириометр широко распространены в дикой природе по всему миру, в том числе — в России. Заболеваемость человека спорадическая. Чаще регистрируется периферический спарганоз мягких тканей, но могут отмечаться тяжелые поражения головного и спинного мозга, глаз, внутренних органов, а также пролиферативный спарганоз, характеризующийся непрерывной пролиферацией, ростом и метастазированием личинок. Диагностика спарганоза представляет значительные трудности, а медикаментозная терапия считается мало эффективной.

Цель работы: изучение современных аспектов этиологии, эпидемиологии, клиники, инструментальной, лабораторной диагностики, лечения, профилактики спарганоза.

Материалы и методы: проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 30 лет, в том числе, Интернет-ресурсов.

Систематика рода *Spirometra* находится в зачаточном состоянии. Существующие многочисленные биометрические описания спириометр и их личиночных форм (спарганов) не позволяют надежно идентифицировать различные виды возбудителя. На сегодняшний день большинством исследователей признаются валидными следующие виды: *Spirometra decipiens*, *Spirometra erinaceieuropaei*, *Spirometra folium*, *Spirometra mansoni*. Таксономическое положение и наименование других спириометр уточняется. Также к спириометрам относят aberrantную личиночную форму

Sparganum proliferum, имагинальная форма которой не определена [1, 2, 3, 4, 5].

Имагинальные формы спириометр имеют длину от нескольких десятков см до 1–1,5 м. Яйца удлинённые, овальные (52–78 x 31–44 мкм) с несколько заостренными концами. Жизненный цикл некоторых видов спириометр известен лишь частично. Окончательными хозяевами являются млекопитающие, у которых имагинальные формы спириометр обитают в тонкой кишке. Яйца попадают в воду, где из них выходят корацидии, которые заглатываются веслоногими рачками (копеподами), проникают в их полость тела, где превращаются в процеркоиды. Копеподы поглощаются вторыми (дополнительными) хозяевами — земноводными, пресмыкающимися, млекопитающими. Процеркоиды проникают через стенку кишечника и мигрируют в различные ткани и органы, становясь плероцеркоидами. Личинки спириометр (спарганы) представляют собой тонкие плоские белые ленты размером от нескольких миллиметров до 50 см в длину. Передний конец спаргана уплощен и обладает подобным расселине влячиванием, называемым рудиментарной вентральной бороздкой (ботрием). Протеолитические ферменты, секретлируемые сколексом, позволяют спаргану гидролизовать пептиды, тем самым облегчая продвижение по организму хозяина, реализуемое за счет сокращения гладкой мускулатуры паразита. В тканях личинки окружены соединительнотканными капсулами и воспалительным экссудатом. Жизнеспособность личинок сохраняется несколько лет; есть указа-

ние на возможную продолжительность жизни до 40–45 и даже — до 60 лет [1, 2, 3].

Таксономический статус *Sparganum proliferum* требует дальнейшего уточнения. По традиционным представлениям, *Sparganum proliferum* — личинка спирометры (плероцеркоид), не имеющая точно охарактеризованного таксономического статуса, предположительно — аберрантная ларвальная форма. Имагинальные формы и процеркоиды *Sparganum proliferum* не обнаружены, цикл развития не изучен. Неоднократное экспериментальное заражение потенциальных окончательных хозяев оказывалось безуспешным. Согласно другому мнению, *Sparganum proliferum* на генетическом уровне утратил способность пройти правильный цикл развития с формированием половозрелых форм, приобретая способность к непрерывному клеточному делению, росту и бесполому размножению (почкованию). Представлен двумя морфологическими типами: (1) крупные, подвижные, нитевидные червеобразные структуры с неправильным ветвлением и (2) мелкие формы с пузырчатой почкованием. *Sparganum proliferum* вызывает пролиферативный спарганоз, характеризующийся развитием в организме хозяина большого количества, вплоть до нескольких тысяч, спарганов. Они инкапсулированы поодиночке или группами из двух или трех, но можно наблюдать и свободных червей [1, 2, 3, 6, 7].

Окончательными хозяевами являются различные млекопитающие: волки, собаки, лисы, гиены, кошки, рыси, еноты и др., которые могут служить также дополнительными/паратеническими хозяевами. Первым промежуточным хозяином служат веслоногие рачки. Вторым промежуточным/дополнительным хозяином являются многие виды четвероногих: земноводные (лягушки), пресмыкающиеся (змеи), птицы, млекопитающие (ежи, барсуки, хорьки, норки, кроты, дикие кабаны, домашние свиньи, павианы, макаки, еноты, рыси, кошки, собаки и др.). Человек выступает в качестве случайного дополнительного/паратенического хозяина. Заражение происходит при употреблении в пищу сырого мяса наземных позвоночных: лягушек, змей, птиц, млекопитающих, или при питье воды, содержащей инфицированных веслоногих рачков. Кроме того, личинки могут передаваться контактным путем при прикладывании зараженного мяса лягушек, змей и др. дополнительных/паратенических хозяев к коже (в т.ч. — неповрежденной), глазам, половым органам, что используется в народной медицине различных стран. *S. decipiens* выявляется в Северной и Южной Америке, *S. erinacei-europaei* — в Европе, *S. folium* — в Африке, *S. mansoni* — в Евразии, Австралии и Океании, возможно, в Африке. Во всем мире зарегистрировано более 2000 случаев заболевания людей, большинство — в Китае, Японии, Корее, Таиланде. В Китае в последние годы растет число случаев инвазирования пищевым и водным путем, одновременно уменьшается число случаев заражения контактным путем. В Южной Корее и Японии основным путем инфицирования считается пищевой, в Таиланде — водный. Случаи заболевания в Америке, Европе и Австралии ассоциированы, в основном, с водным путем передачи. Спарганоз спорадически выявляется в различных регионах России [1, 2, 3, 8, 9, 10, 12].

Спарганоз наиболее распространен среди взрослых мужчин, которые являются основными потребителями сырого или недоваренного мяса вторых промежуточных хозяев, таких, как змеи и лягушки. Согласно данным, полу-

ченным в Китае, основанным на большой выборке, дети в возрасте до 10 лет составляют 16,1% инвазированных лиц; дети, подростки и молодые люди в возрасте 11–20 лет — 18,7%; 21–30 лет — 21,8%; 31–40 лет — 18,8%; 41–50 лет — 10,9%; 51–60 лет — 8,7%; старше 60 лет — 5%. Дети и молодые люди в возрасте от 5 до 30 лет более склонны к церебральному спарганозу, предположительно, вследствие незрелости иммунной системы и гематоэнцефалического барьера, а также продолжительности контакта с зараженной водой [1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 13].

Взрослые спирометры в редких случаях способны создавать в кишечнике человека, вызывая спирометроз, обычно не имеющий клинических проявлений [1, 2, 3]. Напротив, проникновение и миграция плероцеркоидов через ткани промежуточных хозяев приводит к возникновению спарганоза. Описаны две формы последнего: непролиферативный и пролиферативный. Непролиферативная форма медленно растет и не размножается, тогда как пролиферативная форма воспроизводится в промежуточных или паратенических хозяевах. Плероцеркоиды мигрируют в ткани через стенку кишки при алиментарном и водном пути заражения или через поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки, конъюнктиву глаз при контактном пути инвазирования [1, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 12].

Большинство больных непролиферативным спарганозом поражены единственной личинкой. Скорость роста личинок у человека составляет около 2 см в месяц, а скорость миграции 4–5 см в месяц. В первую неделю после внедрения в ткани отмечается полиморфноклеточная инфильтрация (гистиоциты, эозиноциты, лимфоциты); через 2 недели происходит образование туннельных тубулярных структур (удлиненных полостей — трактов, по которым мигрировала личинка), содержащих личинки и тканевой детрит; между 4 неделями и 6 месяцами отмечается пролиферация фибробластов с развитием гранулематозной воспалительной реакции, с последующим замещением миграционных трактов грануляционной тканью и кальцинатами [3].

Инкубационный период составляет от нескольких недель до нескольких месяцев или лет (известен до 3-х лет). Выделяют **непролиферативный** (периферический, церебральный и спинальный, глазной, висцеральный) и пролиферативный спарганоз [3, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13].

Периферический спарганоз. Наиболее часто встречается подкожный спарганоз, вызванный мигрирующими в подкожной клетчатке и поверхностных мышцах личинками. Подкожный спарганоз проявляется образованием под кожей конечностей, брюшной стенки, грудной клетки, молочных желез, мошонки медленно растущих мигрирующих уплотнений диаметром около 1–2 см с эритемой, отеком, дискомфортом, болью, зудом, уртикарной сыпью. Костный спарганоз встречается редко; проявляется медленно растущим болезненным образованием, патологическими переломами [3, 8, 10, 12, 14, 15, 16].

Глазной спарганоз. Заражение возможно контактным путем. Характеризуется локализацией личинок под конъюнктивой глаз, в тканях орбиты или внутри глазного яблока. При субконъюнктивальной локализации отмечается зуд, ощущение инородного тела и боль в глазу, гиперемия конъюнктивы, отек век, слезотечение, птоз, ограничение подвижности глаз, изъязвление роговицы. Под конъюнктивой, часто — на верхнем веке, может визуализироваться образование. При локализации в орбите личинка вызыва-

ет периорбитальный отек, экзофтальм, лагофтальм, птоз, отек века, боль в глазу, зуд, слезотечение. Редко регистрируется внутриглазной спарганоз с иридоциклитом, эндофтальмитом вплоть до потери зрения [1, 3, 8, 10, 17, 18].

Нейроспарганоз. Церебральный спарганоз развивается при миграции спарганов через пищеварительный тракт, брюшную полость, диафрагму, средостение, шею, большое затылочное отверстие, желудочковую систему или при контактном пути заражения через конъюнктиву глаз и зрительный канал. Личинки попадают в большие полушария головного мозга (особенно часто в лобно-теменную область), мозжечок. Развивается воспалительная реакция, глиоз, происходит образование гранулемы вокруг спаргана, возникают петехии, гематомы из-за повреждения сосудов мигрирующим паразитом. Реже отмечаются ишемические инсульты. Возникают внутрижелудочковые кровоизлияния, формируется обструктивная гидроцефалия. Мертвые или дегенерирующие спарганы могут выявляться в виде кальцинированных масс. При церебральном спарганозе отмечаются головные боли, головокружение, нарушение памяти, спутанность сознания вплоть до комы, судорожный синдром, дизартрия, гемипарезы, парестезии. Клиническая симптоматика может изменяться в процессе миграции личинки через мозг. При присоединении вторичной инфекции формируется абсцесс мозга. Спинальный спарганоз вызывается паразитированием личинок чаще в интрадуральном (в 70% случаев), чем в экстрадуральном пространстве, обычно на уровне грудного отдела позвоночника, за которым следует шейный и поясничный отделы. При спинальном спарганозе отмечаются боли в спине, корешковый синдром, нарушение чувствительности, парестезии, слабость и снижение мышечного тонуса конечностей, парапарез, расстройство функции тазовых органов [3, 10, 19, 20, 21, 22, 23].

Висцеральный спарганоз. Регистрируется редко. Поражаются стенка кишечника, брыжейка, большой сальник, печень, брюшная, грудная полость, плевра, сердце, перикард, органы мочеполовой системы, паранефральная клетчатка и др. В зависимости от локализации процесса отмечаются боли в животе, груди, кашель; возникают перфорация кишечника, перитонит, кишечная непроходимость, экссудативный плеврит, перикардит. В случае поражения мочеполовой системы в патологический процесс вовлекаются мошонка, мочевого пузырь, яички, семенной канатик, придатки яичка, уретра, половой член, половые губы, мочеточники, мочевого пузырь. При поражении мочевого пузыря отмечаются дизурические расстройства, гематурия, выделение спарганов с мочой [1, 3, 9, 10, 12].

Наиболее опасная форма болезни — **пролиферативный спарганоз**. Встречается, как правило, у взрослых пациентов. Выделяют кожный и внутренний пролиферативный спарганоз. В первом случае вслед за вторжением паразита в кожу возникают экзантема и обширные кожные поражения. Во втором случае поражения локализуются во внутренних органах без каких-либо признаков высыпаний на коже. Кожный пролиферативный спарганоз (кожа, подкожная клетчатка, межмышечные ткани) начинается с появления постепенно увеличивающихся в размерах, изъязвляющихся папул на коже бедра, живота, плечах, шее и др., распространяющихся на другие участки кожи (диссеминация). Из кожных образований могут выдавливаться спарганы. В дальнейшем отмечена инвазия спарганов в различ-

ные части тела, например в брюшную полость, забрюшинное пространство, легкие и т.п. Поражение лимфатических узлов и слоновость были описаны в нескольких случаях у человека, а также у экспериментально зараженных обезьян. Внутренний пролиферативный спарганоз проявляется возникновением паразитарных масс в грудной, брюшной стенке, полостях тела, внутренних органах (легкие, сердце, стенка кишечника, брыжейка, почки, мезентериальные лимфоузлы, головной, спинной мозг и т.п.), костях. Распространение пролиферативного спарганоза происходит регионально или дистанционно. Образование, особенно большое, склонны к абсцедированию. Течение пролиферативного спарганоза занимает 5–25 лет, как правило, с неблагоприятным исходом [1, 3, 6, 7, 10, 12].

В некоторых случаях личинки могут достигать зрелости в кишечнике человека, приводя к развитию легко протекающего заболевания, известного как спирумезоз, который ошибочно принимают за дифиллоботриоз. Несколько случаев было зарегистрировано в Азии. Клиника включает повышение температуры тела, боли в животе, жидкий стул [1, 2, 3].

Диагностика. В периферической крови у некоторых больных регистрируется эозинофилия. Верификация диагноза спарганоза основывается на изучении образцов, полученных при биопсии тканей или хирургическом удалении паразитов. Спарганы представляют собой блестящие белые непрозрачные узкие псевдосегментированные ленты длиной примерно несколько сантиметров, обычно живые и подвижные (волнистые движения); присоски и крючки отсутствуют. Пролиферативный спарган при гистологическом исследовании выглядит на разрезе как множество отдельных личинок, представляющих собой непрерывно ветвящегося паразита. Есть указание на то, что проведение биопсии до операции может привести к фрагментации спарганов и затруднить их последующее полное хирургическое удаление, что способствует рецидивам [6, 7, 12, 15, 19, 24].

При рентгенографии в мягких тканях по пути миграции спарганов могут выявляться множественные кальцификаты в виде пунктира или сгруппированных дискоидных образований. При костном спарганозе рентгенография показывает инфильтративное остеолитическое поражение с пятнистой кальцификацией [8, 10, 14].

При УЗИ подкожных тканей в пораженной области визуализируются змееподобные кистоподобные ангиоподобные трубчатые и овальные структуры (в зависимости от ориентации по отношению к датчику), сформировавшиеся по ходу перемещения паразита. Внутривидеоскопическое содержимое в некоторых частях тракта представлено точечными или линейными гиперэхогенными структурами в виде «точки-тире». Отмечается перитубулярное нечеткое усиление эхосигнала в окружающих тканях. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) в подкожной клетчатке и мышцах визуализируются трубчатые или змеевидные структуры, в виде «точки-тире» или «бусин», округлые поражения при поперечном или овальные при косом сечении, с внутривидеоскопическим содержимым (личинки или тканевой детрит) и реактивное изменение прилегающих мягких тканей. На T1-взвешенных изображениях (ВИ) определяются конгломераты трубчатых и округлых структур в виде гетерогенных сигналов низкой интенсивности, окруженных зоной низкой интенсивности (отек мягких тканей). На T2-ВИ поражения обычно гипointенсивны в подкожной клетчатке и гиперинтенсивны в мышцах, окружены перитубулярным ободом усиления. T2-

ВИ в режиме быстрого спин-эхо с подавлением жира более четкие, чем обычные T2-ВИ. В режиме STIR поражения идентифицируются как области с высокой интенсивностью сигнала более четко, чем обычные T2- и T1-ВИ [14, 15, 16].

Результаты компьютерной томографии (КТ) при церебральном спарганозе обычно демонстрировали наличие обширной зоны низкой плотности белого вещества головного мозга, расширения ипсилатерального желудочка, неравномерного очагового поражения в виде одиночных колец («бусин») или в виде неправильной формы узлов. Кольца визуализировались с гладкой изоаттенуированной стенкой и заметным усилением после контрастирования. Внутреннее содержимое колец выглядело слегка гиператтенуированным без постконтрастного усиления. Выявлялось фокальное усиление после контрастирования в кортикальной или подкорковой области и небольшая пятнистая кальцификация. Подобные изменения связывают с длительным пребыванием подвижного гельминта в ткани головного мозга и гистотоксическим эффектом протеаз, секретируемых спарганом. Ипсилатеральное расширение желудочков и кальцификаты представляли собой старые поражения на поздней стадии. На последующих КТ происходит изменение местоположения очагов. Одна из важных характеристик церебрального спарганоза — наличие новых и старых поражений [19, 21].

При нейроспарганозе МРТ более специфична, чем компьютерная томография. Большинство поражений локализовались в белом веществе, реже — на стыке серого и белого вещества, и в сером веществе. Визуализируются неправильной формы пятнистые, извитые трубчатые (полые) и извитые линейные (сплошные) структуры. Очаги слегка гипоинтенсивны на T1-ВИ и умеренно гиперинтенсивны на T2-ВИ, FLAIR и DWI изображениях. Окружающий отек пятнистый, неоднородный, неправильной формы. После контрастирования активные поражения визуализируются в виде туннельных знаков и кольцевидных структур (кольца, бусины, змеевидные трубчатые, узловатые, извитые линейные структуры, в форме запятой). Туннельные знаки имеют длину в среднем около 4 см (2–6 см) и ширину — 0,8 см (0,5–1,5 см), гипоинтенсивные на T1-ВИ, слегка гиперинтенсивные или изоинтенсивные на T2-ВИ. Кольцевидное поражение в форме бусины представлено обычно 3–6 кольцами диаметром 0,2–0,8 см, с ровной стенкой толщиной 0,1–0,2 см, гипоинтенсивной на T1-ВИ, изоинтенсивной или слегка гиперинтенсивной на T2-ВИ с заметным усилением после контрастирования. Внутреннее содержимое выглядит гипоинтенсивным на T1-ВИ, гиперинтенсивным на T2-ВИ без постконтрастного усиления. Активные (подвижные) процессы определяются по кольцевому, туннельному, неправильной формы, мультилокулярному (поперечное сечение извилистого туннеля) усилению краев поражений после контрастирования, появлению новых очагов или изменению конфигурации поражения в динамике при выполнении контрольной МРТ. Стабильные хронические поражения характеризуются дегенерацией белого вещества, корковой атрофией и ипси-

латеральным расширением желудочков. Кальцификаты при МРТ идентифицируются плохо [20, 21, 22, 23].

При орбитальном спарганозе различными методами визуализации, включая КТ и МРТ, выявляется неомогенная инфильтрация мягких тканей глазницы, туннельные знаки; при КТ может определяться точечная кальцификация. При В-ультрасонографии обнаруживается гипоехогенное солидное образование, напоминающее идиопатическое воспаление орбиты [17, 18].

Используют серологические тесты (ИФА) для определения антител в сыворотке крови и ликворе, однако отмечаются перекрестные реакции с другими цестодами. В эксперименте тесты на антитела становятся положительными через две недели после заражения. Видовую принадлежность спарганов можно установить молекулярно-генетическими методами [6, 7, 11, 12, 13, 24, 25].

Лечение. При спарганозе рекомендуется хирургическое лечение, заключающееся в полном удалении личинок во избежание рецидива заболевания. Изолированная медикаментозная терапия мало неэффективна. При необходимости используют празиквантел. Общепринятых схем лечения не существует. При нейроспарганозе рекомендуется прием празиквантела в дозе 50–75 мг/кг/сут повторными курсами по 10 дней. При периферическом и висцеральном спарганозе есть сообщения об эффективности меньшей продолжительности курса празиквантела (3–5 дней). При пролиферативном спарганозе хирургическое удаление паразитов из-за широкого распространения личинок по всему организму практически невозможно. В таких случаях также применяют празиквантел [3, 6, 7, 26, 27].

Профилактика включает обеспечение доступа населения к чистой воде, кипячение или фильтрацию питьевой воды, зараженной веслоногими рачками, запрет на употребление в пищу сырого мяса головастиков, лягушек, змей, птиц или млекопитающих. Следует избегать прикладывания сырого зараженного мяса животных в виде компрессов, повязок к больным местам, особенно при наличии дефектов кожных покровов [1, 7, 10, 13].

Заключение

Таким образом, спарганоз представляет собой ларвальный цестодоз, вызываемый представителями рода *Spirometra*, широко распространенный в природе, в том числе — на территории России. Поражаются кожа, подкожная клетчатка, орбита, ЦНС, внутренние органы. При пролиферативном спарганозе происходит неконтролируемый рост, почкование и метастазирование паразита. Диагностика включает методы визуализации поражений (УЗИ, КТ, МРТ), морфологическое изучение тканей паразита, молекулярно-генетические и серологические исследования. Лечение заключается, прежде всего, в полном удалении спарганов. Возможность встречи пациента со спарганозом следует учитывать всем заинтересованным специалистам (педиатрам, инфекционистам, хирургам, неврологам, окулистам, врачам отделений лучевой диагностики).

Список литературы:

1. Гаевская А.В. Мир паразитов человека. III. Цестоды и цестодозы пищевого происхождения. Севастополь: ООО «Колорит», 2017:358.
2. Kuchta R., Kołodziej-Sobocińska M., Brabec J. et al. Sparganosis (*Spirometra*) in Europe in the Molecular Era. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72(5):882–890. doi: 10.1093/cid/ciaa1036

References:

1. Gaevskaya A.V. The world of human parasites. III. Cestodes and cestodoses of food origin. Sevastopol: OOO «Kolorit», 2017:358. (In Russ.)
2. Kuchta R., Kołodziej-Sobocińska M., Brabec J. et al. Sparganosis (*Spirometra*) in Europe in the Molecular Era. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72(5):882–890. doi: 10.1093/cid/ciaa1036

3. Kuchta R., Scholz T., Brabec J., Wicht B. Diphyllbothrium, Diplogonoporus, and Spirometra. In: *Biology of Foodborne Parasites. Section III. Important Foodborne Helminths. Chapter 17*, pp.299–326. Publisher CRC Press, Boca Raton, Florida. Edited by L. Xiao, U. Ryan Y. Feng, 2015.
4. База данных NCBI (National Center for Biotechnology Information) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/>)
5. База данных UniProt (Universal Protein Resource) (<https://www.uniprot.org/taxonomy/>)
6. Kikuchi T., Maruyama H. Human proliferative sparganosis update. *Parasitol. Int.* 2020. 75: 102036. doi: 10.1016/j.parint.2019.102036
7. Garcia L.S. *Diagnostic medical parasitology*. 5th ed. Washington, D.C., ASM Press, 2007.
8. Wiwanitkit V. A review of human sparganosis in Thailand. *Int. J. Infect. Dis.* 2005. 9(6): 312–316. doi: 10.1016/j.ijid.2004.08.003
9. Lu G., Shi D.Z., Lu Y.J. et al. Retrospective epidemiological analysis of sparganosis in mainland China from 1959 to 2012. *Epidemiol. Infect.* 2014. 142(12):2654–2661. doi: 10.1017/S0950268814000144
10. Kim J.G., Ahn C.S., Sohn W.M. et al. Human Sparganosis in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2018. 33(44):e273. doi:10.3346/jkms.2018.33.e273
11. Muller R. *Worms and Human Disease*. Second Edition. CABI Publishing, Wallingford, Oxon, UK, 2002.
12. Lescano A.G., Zunt J. Other cestodes: sparganosis, coenurosis and Taenia crassiceps cysticercosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 114:335–345. doi:10.1016/B978-0-444-53490-3.00027-3
13. *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: parasitoses*. 3rd ed. Washington, D.C.: PAHO, 2003.
14. Cho J.H., Lee K.B., Yong T.S. et al. Subcutaneous and musculoskeletal sparganosis: Imaging characteristics and pathologic correlation. *Skeletal Radiol.* 2000. 29:402–408. doi: 10.1007/s002560000206
15. Koo M., Kim J.H., Kim J.S. et al. Cases and literature review of breast sparganosis. *World J. Surg.* 2011. 35(3):573–579. doi: 10.1007/s00268-010-0942-1
16. Song E.J., Sohn Y.M., Ryu K.N. et al. Breast sparganosis and incidentally detected subcutaneous and intramuscular sparganosis at several sites: case report and literature review. *Jpn. J. Radiol.* 2015. 33(4):225–228. doi: 10.1007/s11604-015-0405-6
17. Xia Q., Yan J. Diagnosis and surgical management of orbital sparganosis. *Eye.* 2019. 33:1418–1422. doi.org/10.1038/s41433-019-0427-x
18. Saksirisampant W., Eamudomkarn C., Jeon H.K. et al. Ocular Sparganosis: The First Report of Spirometra ranarum in Thailand. *Korean J. Parasitol.* 2020. — 58(5):577–581. doi: 10.3347/kjp.2020.58.5.577
19. Chang K.H., Chi J.G., Cho S.Y. et al. Cerebral sparganosis: analysis of 34 cases with emphasis on CT features. *Neuroradiology.* 1992. 34(1):1–8. doi: 10.1007/BF00588423
20. Park J.H., Park Y.S., Kim J.S., Roh S.W. Sparganosis in the lumbar spine: report of two cases and review of the literature. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2011. 49(4):241–244. doi: 10.3340/jkns.2011.49.4.241
21. Song T., Wang W.S., Zhou B.R. et al. CT and MR characteristics of cerebral sparganosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007. 28(9):1700–1705. doi:10.3174/ajnr.A0659
22. Gong C., Liao W., Chineah A. et al. Cerebral sparganosis in children: epidemiological, clinical and MR imaging characteristics. *BMC Pediatr.* 2012. 12:155. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-155>
23. Li Y.X., Ramsahye H., Yin B. et al. Migration: a notable feature of cerebral sparganosis on follow-up MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013. 34(2):327–33. doi: 10.3174/ajnr.A3237
24. Jeon H.K., Park H., Lee D. et al. Human Infections with Spirometra decipiens Plerocercoids Identified by Morphologic and Genetic Analyses in Korea. *Korean J. Parasitol.* 2015. 53(3):299–305. doi:10.3347/kjp.2015.53.3.299
25. Chung Y.B., Kong Y., Yang H.J., Cho S.Y. IgG antibody responses in early experimental sparganosis and IgG subclass responses in human sparganosis. *Korean J. Parasitol.* 2000. 38(3):145–150. doi:10.3347/kjp.2000.38.3.145
26. Hong D., Xie H., Wan H. et al. Efficacy comparison between long-term high-dose praziquantel and surgical therapy for cerebral sparganosis: A multicenter retrospective cohort study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018. 12(10): e0006918. doi:10.1371/journal.pntd.0006918
27. Zhang P., Zou Y., Yu F.X. et al. Follow-up study of high-dose praziquantel therapy for cerebral sparganosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019. 13(1): e0007018. doi:10.1371/journal.pntd.0007018
3. Kuchta R., Scholz T., Brabec J., Wicht B. Diphyllbothrium, Diplogonoporus, and Spirometra. In: *Biology of Foodborne Parasites. Section III. Important Foodborne Helminths. Chapter 17*, pp.299–326. Publisher CRC Press, Boca Raton, Florida. Edited by L. Xiao, U. Ryan Y. Feng, 2015.
4. Database NCBI (National Center for Biotechnology Information) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/>)
5. Database UniProt (Universal Protein Resource) (<https://www.uniprot.org/taxonomy/>)
6. Kikuchi T., Maruyama H. Human proliferative sparganosis update. *Parasitol. Int.* 2020. 75: 102036. doi: 10.1016/j.parint.2019.102036
7. Garcia L.S. *Diagnostic medical parasitology*. 5th ed. Washington, D.C., ASM Press, 2007.
8. Wiwanitkit V. A review of human sparganosis in Thailand. *Int. J. Infect. Dis.* 2005. 9(6): 312–316. doi: 10.1016/j.ijid.2004.08.003
9. Lu G., Shi D.Z., Lu Y.J. et al. Retrospective epidemiological analysis of sparganosis in mainland China from 1959 to 2012. *Epidemiol. Infect.* 2014. 142(12):2654–2661. doi: 10.1017/S0950268814000144
10. Kim J.G., Ahn C.S., Sohn W.M. et al. Human Sparganosis in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2018. 33(44):e273. doi:10.3346/jkms.2018.33.e273
11. Muller R. *Worms and Human Disease*. Second Edition. CABI Publishing, Wallingford, Oxon, UK, 2002.
12. Lescano A.G., Zunt J. Other cestodes: sparganosis, coenurosis and Taenia crassiceps cysticercosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 114:335–345. doi:10.1016/B978-0-444-53490-3.00027-3
13. *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: parasitoses*. 3rd ed. Washington, D.C.: PAHO, 2003.
14. Cho J.H., Lee K.B., Yong T.S. et al. Subcutaneous and musculoskeletal sparganosis: Imaging characteristics and pathologic correlation. *Skeletal Radiol.* 2000. 29:402–408. doi: 10.1007/s002560000206
15. Koo M., Kim J.H., Kim J.S. et al. Cases and literature review of breast sparganosis. *World J. Surg.* 2011. 35(3):573–579. doi: 10.1007/s00268-010-0942-1
16. Song E.J., Sohn Y.M., Ryu K.N. et al. Breast sparganosis and incidentally detected subcutaneous and intramuscular sparganosis at several sites: case report and literature review. *Jpn. J. Radiol.* 2015. 33(4):225–228. doi: 10.1007/s11604-015-0405-6
17. Xia Q., Yan J. Diagnosis and surgical management of orbital sparganosis. *Eye.* 2019. 33:1418–1422. doi.org/10.1038/s41433-019-0427-x
18. Saksirisampant W., Eamudomkarn C., Jeon H.K. et al. Ocular Sparganosis: The First Report of Spirometra ranarum in Thailand. *Korean J. Parasitol.* 2020. — 58(5):577–581. doi: 10.3347/kjp.2020.58.5.577
19. Chang K.H., Chi J.G., Cho S.Y. et al. Cerebral sparganosis: analysis of 34 cases with emphasis on CT features. *Neuroradiology.* 1992. 34(1):1–8. doi: 10.1007/BF00588423
20. Park J.H., Park Y.S., Kim J.S., Roh S.W. Sparganosis in the lumbar spine: report of two cases and review of the literature. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2011. 49(4):241–244. doi: 10.3340/jkns.2011.49.4.241
21. Song T., Wang W.S., Zhou B.R. et al. CT and MR characteristics of cerebral sparganosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007. 28(9):1700–1705. doi:10.3174/ajnr.A0659
22. Gong C., Liao W., Chineah A. et al. Cerebral sparganosis in children: epidemiological, clinical and MR imaging characteristics. *BMC Pediatr.* 2012. 12:155. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-155>
23. Li Y.X., Ramsahye H., Yin B. et al. Migration: a notable feature of cerebral sparganosis on follow-up MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013. 34(2):327–33. doi: 10.3174/ajnr.A3237
24. Jeon H.K., Park H., Lee D. et al. Human Infections with Spirometra decipiens Plerocercoids Identified by Morphologic and Genetic Analyses in Korea. *Korean J. Parasitol.* 2015. 53(3):299–305. doi:10.3347/kjp.2015.53.3.299
25. Chung Y.B., Kong Y., Yang H.J., Cho S.Y. IgG antibody responses in early experimental sparganosis and IgG subclass responses in human sparganosis. *Korean J. Parasitol.* 2000. 38(3):145–150. doi:10.3347/kjp.2000.38.3.145
26. Hong D., Xie H., Wan H. et al. Efficacy comparison between long-term high-dose praziquantel and surgical therapy for cerebral sparganosis: A multicenter retrospective cohort study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018. 12(10): e0006918. doi:10.1371/journal.pntd.0006918
27. Zhang P., Zou Y., Yu F.X. et al. Follow-up study of high-dose praziquantel therapy for cerebral sparganosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019. 13(1): e0007018. doi:10.1371/journal.pntd.0007018

Статья поступила 08.12.22

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

Множественные осложнения раневой инфекции смешанной этиологии: клинический случай

Егорова Н. Ю.¹, Молочкова О. В.¹, Рахалина А. А.², Романова Ю. В.², Белянина А. С.¹, Адамова Д. А.¹

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

² Морозовская детская городская клиническая больница ДЗ города Москвы, РФ

Цель: демонстрация случая смешанной гнойной раневой инфекции голени с последовательным развитием множественных осложнений — флегмоны, стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом и кожно-суставной формы геморрагического васкулита Шенлейна-Геноха у ребенка 12 лет жизни. **Результаты.** Описана тяжелая, осложненная форма поражения кожи и подкожной клетчатки гнойного характера — флегмона голени, возникшая вследствие инфицирования предварительно поврежденных тканей основными возбудителями смешанной раневой инфекции — золотистым стафилококком и пиогенным стрептококком. Повторная травматизация раны привела к прогрессированию воспалительного процесса на голени с появлением болезненного инфильтрата с флюктуацией, что потребовало хирургической обработки раны. Выделены возбудители раневой инфекции — *S. aureus* и *S. pyogenes* в IV степени обсемененности. На 7 сутки болезни отмечалась манифестация иммунокомплексного осложнения — кожно-суставной формы геморрагического васкулита Шенлейна-Геноха и симптомов стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом, что потребовало проведения дифференциального диагноза с раневой (экстрабукальной) скарлатиной.

Заключение. Показаны трудности дифференциальной диагностики. Отсроченное появление сыпи на 7-й день болезни, выраженная гиперемия кожи с цианотичным оттенком вокруг раны, формирование обширной зоны поражения, появление шелушения кожи на более ранних сроках, чем при скарлатине — уже на фоне увядающей сыпи, позволили думать о стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом.

Ключевые слова: раневая инфекция, флегмона, стафилококковая инфекция со скарлатиноподобным синдромом, геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха, дети

Multiple complications of wound infection of mixed etiology: clinical case

Egorova N. Yu.¹, Molochkova O. V.¹, Rakhalina A. A.², Romanova Yu. V.², Belyanina A. S.¹, Adamova D. A.¹

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

² Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health District, Russian Federation

Purpose: to demonstrate a case of mixed purulent wound infection of the leg with the sequential development of multiple complications — phlegmon, staphylococcal infection with scarlet-like syndrome and the skin-articular form of Henoch-Schönlein hemorrhagic vasculitis in a 12-year-old child. **Results.** A severe, complicated form of purulent lesions of the skin and subcutaneous tissue is described — phlegmon of the lower leg, which arose as a result of infection of previously damaged tissues by the main causative agents of mixed wound infection — *S. aureus* and *S. pyogenes* in the IV degree of contamination. On the 7th day of the disease, the manifestation of an immune complex complication was noted — the skin-articular form of Henoch-Schönlein hemorrhagic vasculitis and symptoms of staphylococcal infection with scarlet-like syndrome, which required a differential diagnosis with wound (extrabuccal) scarlet fever. **Conclusion.** The difficulties of differential diagnosis are shown. The delayed appearance of the rash on the 7th day of illness, pronounced hyperemia of the skin with a cyanotic tint around the wound, the formation of a large affected area, the appearance of peeling of the skin earlier than with scarlet fever — already against the background of a fading rash, allowed us to think about a staphylococcal infection with scarlet fever-like syndrome.

Keywords: wound infection, phlegmon, staphylococcal infection with scarlet-like syndrome, Henoch-Schönlein hemorrhagic vasculitis, children

Для цитирования: Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Рахалина А.А., Романова Ю.В., Белянина А.С., Адамова Д.А. Множественные осложнения раневой инфекции смешанной этиологии: клинический случай. *Детские инфекции*. 2024; 23(1):49-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-49-54

For citation: Egorova N.Yu., Molochkova O.V., Rakhalina A.A., Romanova Yu.V., Belyanina A.S., Adamova D.A. Multiple complications of wound infection of mixed etiology: clinical case. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):49-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-49-54

Информация об авторах:

Егорова Наталья Юрьевна (Egorova N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; a-egoroff@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9405-7726>

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

Рахалина Антонина Анатольевна (Rakhalina A.), педиатр, Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ; antoinette_2020@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3263-5145>

Романова Юлия Валерьевна (Romanova Yu.), педиатр, заведующий 19 отделения, Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ; yulidoc.70@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-1937-8168>

Белянина Анна Станиславовна (Belyanina A.), студент, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; annabelyanina@list.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1084-2532>

Адамова Диана Арсеновна (Adamova D.), студент, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; adamova0101@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-2217-9181>

Гнойные заболевания кожи и мягких тканей занимают ведущее место среди хирургических инфекций, как по частоте развития, так и по возможным осложнениям и третье место по частоте в этиологической структуре сепсиса [1, 2, 3, 4]. Причинными факторами гнойных инфекций кожи и мягких тканей являются

обычно бактерии и часто в полимикробном составе: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* (*Streptococcus pyogenes*, реже — стрептококки группы В, С и G), энтеробактерии и анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides* группы *fragilis* и *Clostridium spp.*) [3, 5, 6]. Большинство случаев инфекций кожи и мягких тканей у детей связаны

с золотистым стафилококком и гемолитическим стрептококком — высоковирулентными микроорганизмами, вызывающими дополнительное повреждение тканей и замедляющими репарацию ран за счет способности продуцировать токсины и гидролитические ферменты [1]. Отдельные бактериальные токсины золотистого стафилококка и гемолитического стрептококка могут действовать непосредственно на Т-клетки и антиген-презентирующие клетки иммунной системы. Самое большое семейство токсинов данного типа называют пирогенными токсинами — суперантигенами (PTSAg). К ним относятся стафилококковые энтеротоксины серотипов А—Е, G и H; стафилококковый TSST-1, пирогенные экзотоксины стрептококков группы А серотипов А—С и F. Иммуностимулирующий потенциал таких токсинов является следствием их способности связывать различные участки белков главного комплекса гистосовместимости II типа, экспрессированных на поверхности антиген-презентирующих клеток и на Т-лимфоцитах, что приводит к массивной пролиферации более 20% периферических Т-клеток, массивному высвобождению интерлейкинов 1, 2, 6 типов, гамма-интерферона, факторов некроза опухоли альфа, бета и др. Эти цитокины совместно вызывают гипотензию, высокую температуру и диффузные эритематозные высыпания [7].

Эритрогенный токсин пиогенного стрептококка — SpeA (токсин Дика), токсины SpeC и SSA связывают с развитием скарлатины, а эксфолиативные токсины золотистого стафилококка являются причиной синдрома отслойки кожи — синдрома Лайелла, токсического эпидермального некролиза, генерализованного эксфолиативного заболевания у младенцев — болезни Риттера, булезного импетиго и стафилококковых скарлатиноподобных поражений.

Клинические проявления стафилококковых скарлатиноподобных поражений требуют обязательной дифференциальной диагностики со скарлатиной. На практике проведение дифференциального диагноза этих клинических форм бывает сложным, что влечет за собой трудности в выборе адекватной антибактериальной терапии в виду широкого распространения штаммов *S. aureus*, устойчивых к оксациллину/метициллину (MRSA), которые, помимо устойчивости к бета-лактамам, часто характеризуются устойчивостью к другим классам антибактериальных препаратов, в частности к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, фторхинолонам. Инфекции, вызванные MRSA, сопровождаются более высокой летальностью и требуют больших материальных затрат на лечение [1]. По результатам ранее проведенных и современных исследований, установлены дифференциально-диагностические различия клинических проявлений стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом и скарлатины. Стафилококковая инфекция со скарлатиноподобным синдромом чаще встречается у детей в возрасте старше 7 лет, больные имеют первичный гнойный очаг на коже, слизистых или других органах, бактериологическое исследование которого документирует высев золотистого стафилококка. В дебюте заболевания обращает на себя внимание высокая и длительная лихорадка от 6 до 15 дней, у некоторых больных — волнообраз-

ного характера. Ангина в начальном периоде заболевания при стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом не обязательный симптом, а специфические изменения слизистой ротоглотки по типу «пылающего зева», типичные для скарлатины, отсутствуют. Если при скарлатине сыпь появляется уже на 1—2 день болезни, то при стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом появление сыпи отмечают позже, на 4—6-й день болезни, а в 60% случаев гиперемия кожи и сыпь имеет цианотичный оттенок, может располагаться гнездно. У некоторых больных со стафилококковой инфекцией может встречаться пятнистая, обильная милиарная сыпь, при этом ее элементы могут быть крупными, с мутным, гнойным содержимым. Шелушение кожи наблюдается почти у всех больных, но оно обильное, пластинчатое, наступает на более ранних сроках, чем при скарлатине, часто на фоне увядающей сыпи [8, 9].

Золотистый стафилококк и гемолитический стрептококк являются причиной развития не только поверхностных и глубоких некротических форм инфекций, но и этиологическими факторами в запуске иммунокомплексных заболеваний, к которым относится геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха [10, 11, 12, 13]. Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха как симптомокомплекс был описан еще до 1800 г. Хеберденом. Шенлейн в 30-е годы 19 века описал типичную сыпь, сочетающуюся с суставными проявлениями, а Генох в 70-е годы 19 века отметил связь этого заболевания с желудочно-кишечными и почечными проявлениями. Ослер обратил внимание на сходство между этим васкулитом и реакциями гиперчувствительности [12, 13].

Согласно недавно одобренной Европейской лигой по борьбе с ревматизмом, Европейским обществом детской ревматологии и Международной организацией исследований детской ревматологии классификации детских васкулитов, васкулит Шенлейна-Геноха относится к группе негранулематозных васкулитов преимущественно мелких сосудов [14]. Это системный васкулит, характеризующийся отложением крупных иммунных комплексов, содержащих аномально гликозилированные молекулы иммуноглобулина А1, в стенках артериол, капилляров и венул, проявляющийся тетрадой пурпуры, артритом или артралгией, болью в животе и развитием гломерулонефрита [10]. Наличие пурпуры является обязательным критерием диагностики васкулита Шенлейна-Геноха, другие признаки и симптомы присутствуют более вариабельно. Клиренс крупных молекул иммунных комплексов нарушается, они вызывают иммунный ответ, приводящий к развитию в микрососудах пораженных органов и мезангии почек «асептического воспаления» с деструкцией стенок сосудов их тромбированием и образованием пурпуры различной локализации [10]. В результате повреждения эндотелия сосудов обнажаются коллагеновые волокна, что способствует прикреплению тромбоцитов к поверхности субэндотелия и активации фактора Хагемана (XII), т.е. запускается механизм повышенной свертываемости крови. Образование фибриновых и тромбоцитарных депозитов на фоне повышенной проницаемости сосудов резко ухудшает реологические свойства крови, усиливается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, что наряду с активацией системы коагуляции, способ-

ствуется ДВС-синдрому. Повышенная проницаемость сосудов, тромбоз и разрыв капилляров приводят к геморрагическому синдрому [10, 13].

Приводим клинический пример с целью демонстрации последовательного развития множественных осложнений при смешанной раневой инфекции — флегмоны голени, стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом, геморрагического васкулита. Получено информированное согласие родителей.

Клинический пример. Ребенок 12 лет 6 месяцев поступил в отделение неотложной и абдоминальной хирургии МДГКБ по экстренным показаниям на 4 день болезни с диагнозом «Флегмона правой голени». Жалобы при поступлении на боль в правой ноге, отечность и болезненность в области раны правой голени, повышение температуры тела до 38°C, слабость.

Анамнез заболевания: за две недели до указанных жалоб на тренировке в спортивной секции «прыжки на батуте» получил ссадину и гематому в области правой голени. Рана была обработана перекисью водорода и гепариновой мазью. На следующий день осмотрен травматологом, диагностирован ушиб правой голени, рекомендована обработка раны фукорцином (борная кислота + фенол + резорцин + фуксин), мазью Долобене (Heparin sodium + Dexpanthenol + Dimethylsulfoxyde) с положительным эффектом в последующие дни — рана эпителизовалась, гематома уменьшилась. Через неделю, во время участия ребенка в выездных соревнованиях, рана вновь была травмирована, отмечалось кровотечение. Проведена местная обработка перекисью водорода и 2% раствором бриллиантовой зелени. На третий день после повторной травмы внезапно поднялась температура до 38°C, появилась резкая боль в правой голени, начал хромать на правую ногу. На следующий день утром обратились к хирургу в поликлинику по месту жительства, диагностирована инфицированная рана правой голени, ребенок направлен в приемное отделение МДГКБ, госпитализирован в отделение неотложной и абдоминальной хирургии.

Анамнез жизни: девочка от 3 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1 триместре (повышение тонуса матки), 1 срочных, стремительных родов. Вес при рождении 3570 г, длина тела 51 см. Шкала Апгар 8/9 б. На первом году жизни наблюдалась неврологом с диагнозом «Последствия гипоксического поражения ЦНС — повышение мышечного тонуса», получала курс массажа с положительным эффектом. В физическом и нервно-психическом развитии не отставала. Грудное вскармливание до 2,5 лет. Привита по календарю профилактических прививок. Перенесенные заболевания: в 2 года — кишечная инфекция неустановленной этиологии с гипертермией, острые респираторные заболевания — редко, ветряная оспа — в 4 года, травматический разрыв губы в 9 лет (оперативное ушивание раны). Аллергоанамнез отягощен: аллергическая сыпь на мандарины, сыпь и конъюнктивит на шерсть кошек, кроликов. Наследственность: у отца и бабушки по отцу — аллергия на пенициллины, дедушка по отцу страдал сахарным диабетом 1 типа, нефропатией, получал гемодиализ.

Эпиданамнез: за 4 дня до ухудшения состояния вернулась из Белоруси с соревнований по прыжкам на батуте. Домашних животных нет. Контакты с инфекционны-



Фото 1. Инфицированная рана правой голени
Photo 1. Infected wound of the right leg

ми больными, животными, птицами, насекомыми отрицают.

Состояние при поступлении тяжелое за счет выраженных симптомов интоксикации, гипертермии, воспалительных изменений тканей правой голени. Ребенок хромает на правую ногу, выражена вялость, снижение аппетита, головная боль, тошнота, сознание ясное, конституция нормостеническая, температура тела 38,5°C. Кожные покровы бледные, сыпи нет. На передней поверхности правой голени в средней трети имеется инфицированная рана размером 30 x 20 мм. Окружающие ткани отечны, выражена гиперемия, сильная боль при пальпации, симптом флюктуации положительный (фото 1).

Периферические лимфоузлы не увеличены, костно-мышечная система без видимых изменений. ЧДД 19/минуту, SpO_2 — 98%. Одышки нет. Носовое дыхание свободное, в легких дыхание везикулярное, проводится с обеих сторон, хрипов нет. ЧСС 80/минуту, пульс удовлетворительного наполнения и напряжения, симметричный на обеих руках. Слизистая полости рта, ротоглотки, задней стенки глотки розовая, чистая. Язык розовый, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме. Менингеальных и очаговых симптомов нет.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования на 5 день болезни: общий анализ крови — лейкоцитоз нейтрофильного характера: лейкоциты — $15,0 \times 10^9$ /л, эритроциты — $5,03 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин (Hb) — 129 г/л, тромбоциты — 288×10^9 /л, нейтрофилы — 80,7%, лимфоциты — 11,2%, моноциты — 6,1%, эозинофилы — 1,8%, базофилы — 0,2%; общий анализ мочи — в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования мягких тканей правой голени на 4 день болезни, по передней поверхности голени визуализируется подкожно-жировая клетчатка с нечеткими контурами, повышенной эхогенности, утолщена до 10 мм с умеренным количеством линейных жидкостных зон толщиной до 1,5 мм в задних (глубоких) отделах. В зоне интереса подкожно определяется жидкостное включение неоднородной структуры 4 x 2 см. При рентгенографии костей правой голени отчетливых костно-травматических и деструктивных изменений не выявлено.



Фото 2. Отек и геморрагическая сыпь в области голеностопных суставов

Photo 2. Swelling and hemorrhagic rash in the ankle joints

Поставлен диагноз: Флегмона правой голени. Проведено вскрытие и дренирование флегмоны, получен 1 мл гнойного отделяемого, взят посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, по результатам которого обнаружен рост смешанной бактериальной флоры *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* в IV степени обсемененности каждый. Ребенку был назначен ампициллин сульбактам 1 г + 0,5 г 3 раза в день в/с 4 по 9 дни болезни, асептическая повязка с мазью левомеколь (хлорамфеникол 7,5 мг + метилурацил 40 мг). На фоне проводимого лечения состояние улучшилось, температура нормализовалась, отек и гиперемия в области раны стали регрессировать, по дренажу гнойное отделяемое прекратилось к 4 суткам после операции.

На 3 сутки после вскрытия и дренирования флегмоны (на 7 сутки болезни) у ребенка появилась геморрагическая сыпь на руках и ногах, отек и боль в области голеностопных суставов (фото 2). С подозрением на дебют геморрагического васкулита девочка была переведена в педиатрическое отделение. При осмотре в педиатрическом отделении на 8 день болезни состояние средней тяжести. На коже ног, кистях, предплечьях отмечается ярко розовая пятнистая и петехиальная геморрагическая сыпь с выраженным тромбгеморрагическим компонентом. Элементы расположены симметрично, преимущественно на разгибательных поверхностях. Отмечается пастозность тыла стоп, голеностопных суставов, кистей. Движения в коленных и голеностопных суставах болезненны. Кожа лица гиперемирована с мелкоточечной розовой сыпью, носогубный треугольник — бледный. Мелкоточечная розовая сыпь также видна на боковых поверхностях грудной клетки, живота, паховой области и на сгибательных поверхностях конечностей. Язык с выраженными сосочками, «малиновый». Слизистая ротоглотки — умеренная гиперемия дужек миндалин, ангины нет. Катаральных симптомов нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание не нарушены, моча светлая. Очаговых и менингеальных симптомов нет. В педиатрическом отделении был поставлен диагноз: Геморрагический васкулит

Шенлейна-Геноха, кожно-суставная форма. Скарлатиноподобный синдром. Флегмона правой голени (состояние заживления раны). К терапии был подключен гепарин 300 тыс. ед/кг/сутки с постепенной отменой, дексаметазон 0,5 мг/кг/сутки — 4 дня, дипиридамол, антибактериальная терапия с учетом чувствительности продолжена клиндамицином 450 мг 3 раза в/в 5 дней.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования с 8 дня болезни. Общий анализ крови (8 день болезни): лейкоциты — $6,78 \times 10^9$ /л, эритроциты — $4,51 \times 10^{12}$ /л, Нв — 133 г/л, тромбоциты — 262×10^9 /л, нейтрофилы — 65,8%, лимфоциты — 23,2%, моноциты — 4,2%, эозинофилы — 6,6%, базофилы — 0,2%, ускорение СОЭ до 32 мм/час. Коагулограмма без признаков гиперкоагуляции: тромбиновое время — 21,3 с (19,3—28,4), фибриноген 3,73 г/л (1,77—4,2), протромбин — 75% (70—120), МНО — 1,17, протромбиновое время — 13,4 с (10—14,1), АЧТВ — 36,2 с (24,6—38,4). В биохимическом анализе крови на 10 день болезни повышение уровня иммуноглобулинов: IgA — до 302 мг/дл (25—148), IgG — до 1689 мг/дл (441—1190), IgE — до 673 МЕ/мл (0—87), повышение Антистрептолизина-О (АСЛ-О) до 1710,8 МЕ/мл (0—500). В биохимическом анализе крови на 17 день болезни умеренное повышение АЛТ до 61 ЕД/л (10—25), остальные показатели в норме. Серологическое обследование на ВИЧ, HBsAg, антитела к HCV — отрицательно.

По данным УЗИ почек, надпочечников, забрюшинного пространства, без эхографических признаков структурных изменений.

Учитывая данные анамнеза заболевания: острое начало с внезапного подъема температуры на третий день после повторной травматизации раны на голени, появление резкой боли в ноге, хромоты; данные осмотра хирурга на четвертый день болезни: гипертермия, симптомы интоксикации, наличие инфицированной раны в средней трети правой голени с отеком окружающих тканей, выраженной гиперемией, сильной болью при пальпации, положительным симптомом флюктуации; результаты ультразвукового исследования мягких тканей правой голени — нечеткие контуры, повышенная эхогенность, утолщение до 10 мм, жидкостное включение неоднородной структуры 4 x 2 см; результаты посева гнойного отделяемого раны — рост смешанной бактериальной флоры *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* IV степени обсемененности; учитывая клинические данные — появление у ребенка на 7 сутки болезни петехиальной геморрагической сыпи на коже ног, кистях, предплечьях, расположенной симметрично, преимущественно на разгибательных поверхностях, отека и боли в области голеностопных суставов, пастозности тыла стоп, кистей, ограничение и болезненность при движении в коленных и голеностопных суставах; появление на 8 сутки мелкоточечной розовой сыпи на гиперемированном фоне на лице с бледным носогубным треугольником, на боковых поверхностях грудной клетки, живота, паховой области, на сгибательных поверхностях конечностей, «малинового» языка с выраженными сосочками на его поверхности, отсутствие ангины; изменения в общем анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз; повышение уровня иммуноглобулинов класса А, G, E, АСЛ-О был поставлен клинический диагноз:

Основной: Флегмона голени смешанной этиологии (*Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pyogenes*).

Осложнения: Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха, кожно-суставная форма. Скарлатиноподобный синдром.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: нормализовалась температура, купировались проявления васкулита, сыпь побледнела, отмечалось пластинчатое шелушение кожи на конечностях, мелкое, отрубевидное шелушение на лице и теле, сохранился сосочковый «малиновый» язык, рана на голени в стадии заживления (фото 3).

По результатам контрольного общего анализа крови на 17 день болезни воспалительные изменения не отмечены: лейкоциты — $11,93 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $5,09 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв — 144 г/л, тромбоциты — $371 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 72%, лимфоциты — 17%, моноциты — 4%, эозинофилы — 6%, базофилы — 0%, СОЭ — 6 мм/час; контрольный общий анализ мочи — в норме.

По окончании стационарного лечения (18 койко-дней), на 21 день болезни ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра и гематолога по месту жительства, рекомендован прием дезагрегантов — дипиридамол 25 мг 3 раза/день 1 месяц, контроль общего анализа мочи 1 раз в месяц в течение года, контроль в биохимическом анализе крови уровня АСЛ-О через месяц, АЛТ — через 2 недели, ЭКГ.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует последовательное развитие множественных осложнений инфицированной раны голени смешанной этиологии (*Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pyogenes*) — возникновение гнойного воспаления кожи и диффузного, распространенного воспалительного процесса в подкожной клетчатке гнойного характера — флегмоны голени, далее — иммунокомплексного осложнения — геморрагического васкулита Шенлейна-Геноха, кожно-суставной формы и скарлатиноподобного синдрома, который вызвал трудности в проведении дифференциального диагноза между раневой скарлатиной и стафилококковой инфекцией со скарлатиноподобным синдромом.

Повторная травматизация раны у ребенка, этиология болезни, неадекватное местное лечение привели к бурному прогрессированию воспалительного процесса на голени с формированием обширной зоны поражения — появлением болезненного инфильтрата с выраженной гиперемией, сильными болями, фебрильной лихорадкой, интоксикацией и нарушением функции правой ноги. Размягчение болезненного воспалительного инфильтрата, возникновение флюктуации потребовало проведения радикальной хирургической обработки раны — вскрытия и дренирования флегмоны. Возбудители раневой инфекции у ребенка — *S. aureus* и *S. pyogenes*, выделенные из раны в IV степени обсемененности, за счет своих факторов патогенности в результате нару-



Фото 3. Рана голени в стадии заживления
Photo 3. Leg wound in the healing stage

шения целостности эпидермиса способствовали проникновению воспалительного процесса в глубже лежащие ткани, дополнительному их повреждению, торможению репарации и возникновению осложнений. На 7 сутки болезни отмечалась манифестация иммунокомплексного осложнения — кожно-суставной формы геморрагического васкулита Шенлейна-Геноха и симптомов стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом, что потребовало проведения дифференциального диагноза с раневой (экстрабукальной) скарлатиной. Отсроченное появление сыпи на 7-й день болезни, выраженная гиперемия кожи с цианотичным оттенком вокруг раны, формирование обширной зоны поражения, появление шелушения кожи на более ранних сроках, чем при скарлатине — уже на фоне увядающей сыпи, позволили с большей вероятностью думать о стафилококковой инфекции со скарлатиноподобным синдромом. Последовательное развитие множественных осложнений раневой инфекции в данном клиническом случае, иммунные механизмы их патогенеза свидетельствуют о важной роли смешанной инфекции (*Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pyogenes*) в этиологии заболевания.

В заключении хочется сделать акцент на важности выбора адекватной тактики лечения инфекций кожи и мягких тканей, когда необходимо учитывать несколько факторов — анатомию мягких тканей, уровень локализации инфекции, конкретную клиническую ситуацию, факторы риска, эпидемиологическую обстановку, что позволяет с достаточно высокой долей вероятности определить потенциального возбудителя и назначить адекватную рациональную эмпирическую антибактериальную терапию. Необходимо подчеркнуть, что существенную помощь в выборе тактики лечения может оказать использование в клинической практике классификации инфекций кожи и мягких тканей по степени тяжести, по уровню поражения, достаточно распространенных в ряде стран, но редко применяемых в отечественной практике [1, 15, 16].

Список литературы:

1. Гельфанд Б.Р. и др. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Москва, 2015:10–13.
2. Pulgar S., Mehra M., Quintana A. et al. The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of

References:

1. Gelfand B.R. and others. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. Moscow, 2015:10–13. (In Russ.)
2. Pulgar S., Mehra M., Quintana A. et al. The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of

- Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain, 2008. Abstr. P821.
3. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2009.
 4. DiNubile M.J., Lipsky B.A. Complicated infections of skin and skin structure infections: When infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:37–50.
 5. Хачатрян Н.Н., Чупалов М.О. Послеоперационные осложнения: современный взгляд на профилактику и лечение. *Хирургическая практика.* 2013; 4:105.
 6. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Published by Oxford 106 University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America.
 7. Шамсутдинов А.Ф., Тюрин Ю.А. Белковые токсины *Staphylococcus aureus*. *Журнал микробиологии.* 2014; 2:113–120.
 8. Хабибуллина С.Х. Стафилококковая инфекция со скарлатиноподобным синдромом. *Казанский медицинский журнал.* 1982; 63(2):50.
 9. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Инфекционные экзантемы у детей. *Практическая медицина.* 2015; 7:26–31.
 10. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2013 Dec; 49(12):995–1003. doi:10.1111/jpc.12403
 11. Румянцев А.Г. Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых. *Доктор.Ру. Гематология.* 2016; 5(122):6–14.
 12. Артамонов Р.Г., Паунова С.С., Глазунова Л.В. и др. Геморрагический васкулит, осложнённый тонко-толстокишечной инвагинацией, у ребёнка 5 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015; 2:92–94.
 13. Лыскина Г.А., Зиновьева Г.А. Некоторые аспекты развития, течения и лечения болезни Шенлейна-Геноха у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010; 89(6):131–136.
 14. Ozen S., Ruperto N., Dillon M. J., Bagga A. et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65(7):936–941.
 15. File T.M., Stevens D.L. Contemporary diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. 2ed. Newtown: Handbooks in Health Care Co.; 2007.
 16. Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19:173–184.
 - Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain, 2008. Abstr. P821.
 3. Scientific report on the results of a study of antibiotic resistance of bacterial pathogens of nosocomial infections in departments with intensive use of antibiotics in Russian hospitals (ReVANSH). Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy. Smolensk, 2009. (In Russ.)
 4. DiNubile M.J., Lipsky B.A. Complicated infections of skin and skin structure infections: When infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:37–50.
 5. Khachatryan N.N., Chupalov M.O. Postoperative complications: a modern view of prevention and treatment. *Khirurgicheskaya Praktika=Surgical Practice.* 2013; 4:105. (In Russ.)
 6. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Published by Oxford 106 University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America.
 7. Shamsutdinov A.F., Tyurin Yu.A. Protein toxins of *Staphylococcus aureus*. *Zhurnal Mikrobiologii Journal of Microbiology.* 2014; 2:113–120. (In Russ.)
 8. Khabibullina S.X. Staphylococcal infection with scarlet fever syndrome. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal=Kazan Medical Journal.* 1982; 63(2):50. (In Russ.)
 9. Kankasova M.N., Mokhova O.G., Pozdееva O.S. Infectious exanthemas in children. *Prakticheskaya Medicina=Practical Medicine.* 2015; 7:26–31. (In Russ.)
 10. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2013 Dec; 49(12):995–1003. doi:10.1111/jpc.12403
 11. Romyantsev A.G. Classification, differential diagnosis and treatment of systemic vasculitis in children and adults. *Doktor.Ru. Gematologiya=Doctor.Ru. Hematology.* 2016; 5(122):6–14. (In Russ.)
 12. Artamonov R.G., Paunova S.S., Glazunova L.V. etc. Hemorrhagic vasculitis, complicated by small-colic intussusception, in a 5-year-old child. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2015; 2:92–94. (In Russ.)
 13. Lyskina G.A., Zinovieva G.A. Some aspects of the development, course and treatment of Henoch-Schönlein disease in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2010; 89(6):131–136. (In Russ.)
 14. Ozen S., Ruperto N., Dillon M. J., Bagga A. et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65(7):936–941.
 15. File T.M., Stevens D.L. Contemporary diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. 2ed. Newtown: Handbooks in Health Care Co.; 2007.
 16. Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19:173–184.

Статья поступила 20.12.2023

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

Тяжелые формы наследственного сфероцитоза у детей с врожденной активной цитомегаловирусной инфекцией

КОМАРОВА А. А.¹, САРКИСЯН Е. А.^{1,2}, ХОХЛОВА А. П.¹, ПОЛЯК Е. А.¹, ВЕРШИННИКОВА В. А.¹, БАЛТАЕВА К. Р.¹, КАНЦЕРОВА Д. Р.¹, МИРОНОВА В. А.¹, МАКАРОВА Л. М.², БЕЛАЯ А. Л.², АТАПИНА А. Е.², ЛЮБЕЗНОВА И. Г.²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — причина возникновения пороков развития, внутриутробной гибели плода, тяжелого генерализованного заболевания с летальным исходом, а также изменений со стороны гемопоэза. Пантропность ЦМВ и особенности иммунопатогенеза врожденной ЦМВИ инициируют аутоиммунные заболевания, декомпенсацию сочетанных патологий. Ниже приведены два случая тяжелого наследственного сфероцитоза у детей с врожденной активной ЦМВИ.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, ЦМВИ, наследственный сфероцитоз, болезнь Минковского-Шоффара, аутоиммунная гемолитическая анемия

Severe forms of hereditary spherocytosis in children with congenital active cytomegalovirus infection

Komarova A. A.¹, Sarkisyan H. A.^{1,2}, Khokhlova A. P.¹, Polyak E. A.¹, Vershinnikova V. A.¹, Baltayeva K. R.¹, Kantserova D. R.¹, Mironova V. A.¹, Makarova L. M.², Belaya A. L.², Atapina A. E.², Lyubeznova I. G.²

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

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

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the cause of fetal malformations, fetal death, severe generalized disease up to death, and changes in hematopoiesis. It should be noted that the pantropic effects of the virus and the peculiarities of the immunopathogenesis of congenital CMV infection are often the basis for the occurrence of autoimmune diseases. Also CMV can be the reason in decompensation of combined pathologies. Below are two cases of severe hereditary spherocytosis in children with congenital active CMV infection.

Keywords: Congenital cytomegalovirus infection, CMV infection, Hereditary spherocytosis, Minkowski Chaffard disease, Autoimmune hemolytic anemia

Для цитирования: Комарова А.А., Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Поляк Е.А., Вершинникова В.А., Балтаева К.Р., Канцеров Д.Р., Миронова В.А., Макарова Л.М., Белая А.Л., Атапина А.Е., Любезнова И.Г. Тяжелые формы наследственного сфероцитоза у детей с врожденной активной цитомегаловирусной инфекцией. *Детские инфекции*. 2024; 23(1):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-55-61

For citation: Komarova A.A., Sarkisyan H.A., Khokhlova A.P., Polyak E.A., Vershinnikova V.A., Baltayeva K.R., Kantserova D.R., Mironova V.A., Makarova L.M., Belaya A.L., Atapina A.E., Lyubeznova I.G. Severe forms of hereditary spherocytosis in children with congenital active cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-55-61

Информация об авторах:

Комарова Анна Анатольевна (Komarova A.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; komarova.anna.09@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9808-1931>

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan H.), к.м.н, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Хохлова Анастасия Павловна (Khokhlova A.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; nas.hokhlova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

Поляк Екатерина Андреевна (Polyak E.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; yumiko915325@icloud.com; <https://orcid.org/0009-0008-4732-4084>

Вершинникова Виктория Анатольевна (Vershinnikova V.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; vikankor@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-0591-2801>

Балтаева Камилла Рустамовна (Baltayeva K.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; baltayeva-kamila@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-8013-9374>

Канцеров Дилана Риатовна (Kantserova D.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; dilanakantserova@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-5338-8729>

Миронова Вероника Андреевна (Mironova V.), студент 4 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; mironovaveronika9048@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-0817-4959>

Макарова Людмила Михайловна (Makarova L.), заведующий 8-м инфекционным отделением для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; makarova.inf8@yandex.ru

Белая Анна Львовна (Belaya A.), врач неонатолог, 8 инфекционное отделение для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; annabelaia.dgkb9@mail.ru

Атапина Анастасия Евгеньевна (Atapina A.), врач педиатр, 9 инфекционное отделение, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; a2602@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5450-2677>

Любезнова Ирина Геннадьевна (Lyubeznova I.), заведующий 9-м инфекционным отделением, Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского; lyubeznovairina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7807-880X>

Наследственный сфероцитоз (НС, Hereditary spherocytosis, МКБ-10 D58.0) — наследственная гемолитическая анемия вследствие дефекта мембраны эритроцитов, приводящего к характерному изменению формы эритроцитов (сфероциты), которая гетерогенна по степени тяжести клинических проявлений, дефектам мембранных белков и типу наследования. Измененная морфология и

более короткая продолжительность жизни эритроцитов при НС связана с дефицитом или дисфункцией одного из элементов цитоскелета, функцией которых является поддержание формы, устойчивость к деформации и эластичности эритроцита. Клиническое течение НС варьирует по степени тяжести от бессимптомного до тяжелого с массивным гемолизом. Клинические проявления в типичных слу-

чаях — анемия, желтуха и спленомегалия различной степени выраженности. Иногда умеренно выраженный НС может сопровождаться другими заболеваниями, для которых характерна спленомегалия, например, инфекционный монукулеоз, активная цитомегаловирусная инфекция, которые усиливают проявления НС и являются причинами хронического гемолиза [1].

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ, Congenital cytomegalovirus infection, МКБ-10 P35.1) — заболевание, развивающееся в результате антенатальной передачи возбудителя от матери к плоду. Это может произойти как при первичном заражении беременной, так и реактивации ранее приобретенной инфекции во время беременности или же при встрече серопозитивной матери с другим штаммом цитомегаловируса (ЦМВ) [2, 3]. Вероятность передачи вируса плоду при первичном инфицировании возрастает по мере увеличения срока беременности (от 30% в I триместре к 72% в III триместре) [4]. ВЦМВИ занимает первое место среди TORCH-инфекций по формированию разнообразных пороков развития и встречается у 0,2–6,1% живорожденных [5, 6]. Заболевание отличается широким спектром клинических симптомов, однако чаще всего вирус тропен к гепатоцитам, клеткам костного мозга, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [2]. Анемия — одно из частых проявлений этой инфекции, но редко встречается упоминание ее тяжелого течения. ЦМВ чаще вызывает анемию гемолитического характера [7]. Иногда низкий уровень гемоглобина и высокая потребность в трансфузии у детей с ВЦМВИ могут быть связаны с сопутствующим наследственным дефектом строения эритроцитов [8].

В научной медицинской литературе недостаточно данных о течении ВЦМВИ у детей с генетически обусловленной патологией строения мембраны эритроцитов. В статье приведено описание двух клинических наблюдений: у детей имела место ранняя манифестация НС на фоне активной ВЦМВИ, которая осложнила течение заболевания. Получено информированное согласие законных представителей.

Клинический случай 1. Ребенок М. от 4 беременности, 3 родов на 35,6 неделе гестации. Акушерский анамнез отягощен: настоящая беременность 4-я (1 — замершая) протекала на фоне ОРВИ с 19–20 недели, анемии I степени с 25 недели. На ультразвуковом скрининге (УЗ-скрининг) на 24 неделе гестации у плода был выявлен асцит. На 28 неделе — ускорение линейного кровотока в средней мозговой артерии, неиммунная водянка плода. Было проведено внутриутробное переливание крови (ВПК). На 33 неделе, по данным УЗ-скрининга, выявлена гепатоспленомегалия плода, эхографические признаки анемии, что потребовало повторного проведения ВПК. Масса тела при рождении 2620 г, длина 48 см, окружность груди 29 см, окружность головы 33 см, оценен по шкале APGAR 2/3/5 баллов. Показатели физического развития соответствовали 50-му перцентилю по таблицам INTERGROWTH-21st. Тяжелая асфиксия в родах потребовала проведения реанимационных мероприятий в родильном зале и после стабилизации состояния перевода ребенка отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). При клиническом осмотре на 1 сутки жизни состояние тяжелое, кожные покровы иктеричные, гепатоспленомегалия, увеличение размеров живота, в лабораторных исследованиях отмечалась гипербилирубинемия (общий билирубин 164 мкмоль/л, непрямая фракция 158 мкмоль/л), повышение уровня трансаминаз (АЛТ 89 ЕД/л, АСТ 153 ЕД/л). Анемия (Hb 90 г/л), диагностированная с первых суток

жизни, потребовала проведения гемотрансфузий. Установлен диагноз: врожденная генерализованная инфекция вирусной этиологии в сочетании с неиммунной водянкой плода, хилоперитонеумом, неонатальным гепатитом, врожденной пневмонией и тяжелой гемолитической анемией.

Отмечалось нарастание симптомов полиорганной недостаточности: необходимость респираторной и кардиотонической поддержки, гепатоспленомегалия, желтуха, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (общий билирубин 256,8 мкмоль/л, прямой — 42 мкмоль/л), синдром цитолиза (АЛТ 96 ЕД/л, АСТ 159 ЕД/л), тромбоцитопения (59×10^9 /л), синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС). С целью дальнейшего обследования и лечения на 6 сутки жизни ребенок был переведен в ОРИТН многопрофильной детской больницы. Клиническое состояние ребенка, признаки дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности потребовали проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в жестких режимах, массивной кардиотонической поддержки. Признаки цитолиза, неонатальной гипербилирубинемии за счет непрямой фракции, обусловили объем диагностических и лечебных мероприятий в ОРИТН, а в дальнейшем в отделении второго этапа выхаживания многопрофильной детской больницы.

При осмотре на 6 сутки жизни особого внимания заслуживали яркая иктеричность кожных покровов и выраженная гепатоспленомегалия: печень выступала из-под реберной дуги на 5 см, селезенка на 4 см. Обращали на себя внимание также стигмы дизэмбриогенеза: низко посаженные уши и короткая шея. По данным динамического ультразвукового исследования (УЗИ) размеры печени оставались увеличенными, структура умеренно нарушена, что в совокупности с синдромами цитолиза и холестаза указывало на неонатальный гепатит, обусловленный внутриутробной инфекцией, предположительно герпесвирусной этиологии. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) ЦМВ в крови ($7,1 \times 10^5$ копий/мл) и слюне ($8,7 \times 10^5$ копий/мл) на третьей неделе жизни. Ребенку был назначен ганцикловир в дозе 12 мг/кг/сутки (по 6 мг/кг 2 раза/сутки) и специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин. На фоне лечения ганцикловиром у ребенка отмечалось снижение гемоглобина до 101,8 г/л и гематокрита до 31,8%. Учитывая возможное угнетающее воздействие ганцикловира на гемопоэз, произведена его замена на валганцикловир в дозе 32 мг/кг/сут.

Динамика диагностически значимых лабораторных показателей представлена в таблице 1.

По результатам проведенных исследований у ребенка выявлены гипорегенераторная анемия, тромбоцитопения, синдром цитолиза, гипербилирубинемия, гиперферритинемия, повышение белков острой фазы. По данным нейросонографии (НСГ), проведенной на 6 сутки жизни, выявлено повышение эхогенности перивентрикулярных зон, недостаточная дифференцировка рисунка борозд и извилин.

На протяжении нахождения ребенка в стационаре проводилось лечение, представленное в таблице 2.

Длительность терапии в условиях ОРИТН составила 1 месяц 23 дня. Несмотря на положительную динамику на фоне противовирусной терапии (снижение вирусной нагрузки, уровня IgG и IgM к *Cytomegalovirus*, табл. 1), наблюдалась частая потребность в проведении трансфузии ребенку эритроцитарной массы, что в сочетании со снижением осмотической резистентности эритроцитов и сдвигом кривой Прайс-Джонса влево обусловило проведение диагностического поиска в сторону наследственных гемолитических анемий. Впоследствии был диагностирован НС с

Таблица 1. Лабораторные показатели клинического и биохимического анализа крови динамике
Table 1. Laboratory indicators of clinical and biochemical analysis of blood dynamics

Клинический анализ крови									
Показатель/возраст	6 с.ж.	11 с.ж.	14 с.ж.	21 с.ж.	30 с.ж.	1 мес 25 сут	2 мес 8 сут	3 мес 15 сут	3 мес 23 сут
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,83	2,42	3,75	2,96	4,35	2,84	2,53	3,4	4,25
Гематокрит, %	32,9	21,5	31,3	23,8	34,7	23,4	21,9	29,4	35,7
Гемоглобин, г/л	112,5	67,3	98,5	76,1	111,0	77,0	68,0	93,4	121,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	74,0	19,7	19,9	45,9	33,3	55	66	152	142,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,34	16,1	9,62	13,07	8,34	4,32	10,35	6,71	11,55
Ретикулоциты, %	1,4	1,43	1,39	1,23	1,19	1,55	1,58	1,15	1,06
Биохимический анализ крови									
Показатель/возраст	5 с.ж.	11 с.ж.	25 с.ж.	1 мес 9 сут	1 мес 23 сут	2 мес 2 сут	2 мес 16 сут	3 мес 1 сут	3 мес 21 сут
Общий белок, г/л	46,9	43,0	54,4	51,8	51,0	55,2	55,6	54,3	54,9
Альбумин, г/л	29	29	31	32	29	35	38	38	38
АЛТ, Ед/л	87	58	116	215	127	87	232	363	180
АСТ, Ед/л	146	150	132	156	92	59	132	179	78
Мочевина ммоль/л	34,7	9,8	8,2	6,9	6,3	6,2	7,9	5,2	3,7
Креатинин, мкмоль/л	193	68,93	51,9	33,66	23,92	23,72	26,5	23,5	29,5
Билирубин общий, мкмоль/л	222,8	108,8	50,8	24,5	13,0	11,7	9,7	7,4	6,4
Билирубин прямой, мкмоль/л	63,6	68,7	38,5	17,2	8,2	6,3	6,8	4,7	5,2
Билирубин не прямой, мкмоль/л	159,2	40,1	12,3	7,3	4,8	5,4	2,9	2,7	1,2
С-реактивный белок, мг/л	1,7	74,2	44,7	6,5	2,7	2,5	2,6	1,0	0,4
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	428	360	—	—	—	—	386	—	—
Щелочная фосфатаза, Ед/л	59	45	102	404	400	—	—	—	336
Холестерин, ммоль/л	—	2,14	—	—	3,46	—	3,30	—	2,57
	1 мес 2 сут	1 мес 16 сут	2 мес 2 сут	2 мес 16 сут	3 мес 15 сут	3 мес 21 сут			
Ферритин, нг/мл	2819,9	3190,4	2358,4	2294,0	2398,1	1799,0			
Исследования на Cytomegalovirus									
Показатель/возраст	18 с.ж.		29 с.ж.		2 мес 15 сут		3 мес 20 сут		
ДНК Cytomegalovirus в крови, копий/мл	7,1 x 10 ⁵		5,6 x 10 ⁵		4,3 x 10 ⁵		3,8 x 10 ⁵		
IgG к Cytomegalovirus, Ед/мл	95,8		67,3		34,6		26,6		
IgM к Cytomegalovirus, Ед/мл	6,37		6,11		5,61		3,74		

гетерозиготной мутацией гена *SPTA2*. Через 111 дней, в возрасте 3 месяцев 25 суток жизни, ребенок выписан из стационара в стабильно тяжелом состоянии. Длительность нахождения на 2-ом этапе выхаживания составила 1 месяц 28 дней. Масса тела при выписке 4678 г (+ 1758 г),

длина тела 51 см (+ 3 см), отмечалось отставание в физическом и психомоторном развитии.

В настоящий момент ребенок в возрасте 1 года имеет высокую трансфузионную зависимость, нуждается в регулярной госпитализации в гематологические отделения. Ге-

молитические кризы случаются раз в 1—1,5 месяца, требуют экстренной госпитализации и проведения гемотрансфузии. Сохраняется задержка в физическом и нервно-психическом развитии. Отмечаются признаки цирроза печени: по данным эластометрии, проведенной в возрасте 6 месяцев жизни, плотность ткани печени 15 кПа, что соответствует стадии F4 по шкале METAVIR. В дальнейшем ребенку потребуются трансплантация печени. Тяжесть заболевания усугубляется нарастающим гиперспленизмом — в будущем высока вероятность спленэктомии.

Клинический случай 2. Ребенок X. от 5 беременности 3 срочных родов матери с отягощенным акушерским анамнезом (1-я беременность — перинатальная гибель, 3-я — замершая, на 4-й выявлено течение ЦМВ-инфекции, с проведенной терапией в течении беременности, закончилась внутриутробной гибелью плода). Данная беременность протекала с подозрением на ЦМВИ (моноклеозоподобный синдром, повышение температуры тела, положительные IgG в начале беременности с не высокой avidностью на 16 неделе гестации). Масса тела ребенка при рождении 3200 г, длина 52 см, по шкале APGAR 8/9. Наследственность ребенка отягощена: дядя по материнской линии умер в возрасте 20 лет от желудочно-кишечного кровотечения на фоне цирроза печени, бабушка по материнской линии перенесла гепатит в легкой форме (анамнестические данные со слов родителей). На 10 день жизни методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в крови, моче и слюне. Течение ВЦМВИ было расценено как субклиническая форма: на момент рождения клинически значимые признаки заболевания отсутствовали, как и изменения в гемограмме, биохимический профиль крови и инструментальные обследования без патологий. По данному инфекционному заболеванию лечение мать не получала. В таблице 3 приведены госпитализации ребенка в динамике до поступления в многопрофильную больницу.

Последующая госпитализация в возрасте 9 месяцев и 28 дней по причине стойкого фебрилитета (39,0°С) в течение четырех дней. При физикальном осмотре выявлена субиктеричность кожи и склер, печень и селезенка выступали из-под края реберной дуги на 2 см и 1,5 см соответственно, пальмарная эритема, расширение вен передней брюшной стенки, моча цвета заварки, стул был окрашен. Длина тела 76 см, масса 8,6 кг. По данным лабораторных исследований выявлен цитолит (АЛТ 4337 Ед/л, АСТ 2684 Ед/л, лактатдегидрогеназа 1952 Ел/л, гипербилирубинемия с нарастанием (общий билирубин от 136,8 до 396,0 мкмоль/л), лейкоцитоз (от 11,7 до 19,4 на 10⁹/л нейтрофильного характера, выраженная воспалительная активность (С-реактивный белок при поступлении 102,6 мг/л), тяжелая анемия — гемоглобин снижен до 57 г/л. По данным УЗИ органов брюшной полости, гепатоспленомегалия с диффузными изменениями в паренхиме печени, отек парпузырной клетчатки, утолщение стенок желчного пузыря, признаки портальной гипертензии. В возрасте 10 месяцев и 4 дней методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в слюне 5,00 × 10⁵ копий/мл, в крови — 3,50 × 10⁵ копий/мл. На фоне лечения в течение двух дней: пульс-терапия дексаметазоном 0,5 мг/кг по 4 мг, разведенного в 100 мл физиологического раствора в/в капельно 1 раз в сутки, фолиевой (по 1 мг 2 раза в сутки), урсодезоксихолиевой (250 мг) кислот, преднизолон (рег ос, по схеме: 6:00 по 2 таблетки (10 мг), 10:00 и 14:00 по 1 таблетке (5 мг), эзомепразол по 10 мг рег ос 1 раз в сутки, сохранялась потребность в гемотрансфузиях. Выявленные изменения (анемия 57,0 г/л, снижение осмотической резистентности эритроцитов, гиперретикулоцитоз, умеренная полихроматофилия и ани-

зоцитоз) требовали продолжать поиски причины гемолитических кризов. Была документирована мутация в гене *SPTB*. Таким образом был выставлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия (НЦ), приобретенная аутоиммунная гемолитическая (трансфузионная изоиммунизация), цитомегаловирусная болезнь неуточненная.

В возрасте 12 месяцев отмечены признаки желтушного синдрома и гепатоспленомегалия с нарастанием размеров (печень выступала из-под реберной дуги на 4 см, селезенка на 2 см).

Динамика диагностически значимых лабораторных показателей представлена за две госпитализации в таблице 4.

Нужно отметить, что при всех госпитализациях выявлялась ДНК ЦМВ в крови и слюне, нарастание антицитомегаловирусных антител: в 10 месяцев антитела к ЦМВ IgM 1,8 Ед/мл, IgG 180 Ед/мл, при последнем обращении в возрасте 1 года — IgM 2,31 Ед/мл, IgG > 250,0 Ед/мл. Отмечалось повышение трансаминаз (АЛТ до 942 Ед/л, АСТ до 913 Ед/л), и гипербилирубинемия (общий билирубин до 228,1 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции — 155,5 мкмоль/л). При выписке вирусная нагрузка уменьшилась (антитела к ЦМВ IgM 1,5 Ед/мл, IgG 200 Ед/мл, методом ПЦР обнаружена ДНК ЦМВ в слюне 3,05 × 10⁵ копий/мл, в крови — 2,15 × 10⁵ копий/мл), печень выступала из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка — на 2 см. В возрасте 1 года масса тела ребенка 9200 г, длина тела — 80 см.

Обсуждение

ВЦМВИ у новорожденных может иметь яркую манифестацию уже с первых минут жизни, требовать серьезных реанимационных мероприятий с рождения, протекать в виде полиорганной недостаточности, или же иметь субклиническое течение с катаральными наблюдениями в амбулаторных условиях [2, 3, 9]. У ребенка из первого клинического наблюдения признаки TORCH-инфекции выявлялись еще до рождения и обусловили крайне тяжелое состояние в неонатальном периоде: ранняя анемия плода привела к неиммунной водянке плода и неоднократно требовалось проведение ВПК. Ранее начало заболевания у первого ребенка требовало широкого диагностического поиска. Ему проведен расширенный неонатальный скрининг [9]. Характерные изменения в биохимическом анализе крови у первого ребенка наблюдались с рождения: повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперферритинемия потребовали расширить диагностический поиск в сторону наследственных заболеваний обмена, наследственного гемосидероза, которые были исключены [10]. Состояние же второго ребенка, у матери которого отягощен анамнез по ЦМВИ, после рождения изначально было расценено как субклиническая форма ЦМВИ из-за отсутствия отклонений в клинических, биохимических и инструментальных показателях. В 6 месяцев жизни у ребенка манифестировал гепатит ЦМВ-этиологии ввиду наличия у ребенка АТ класса IgM и IgG к ЦМВ. Как и в первом случае, многократно потребовалось проведение гемотрансфузий. У обоих детей отмечалась выраженная анемия со снижением осмотической резистентности эритроцитов, что является характерным для гемолитических анемий из группы мембранопатий.

Анемия является одним из симптомов ВЦМВИ, но редко сообщается о ее тяжелом характере [7]. Данный факт обусловил диагностический поиск наследственных гемолитических анемий. В результате молекулярно-генетического исследования у первого ребенка была обнаружена мутация в гене *SPTA2*, а у второго — в гене *SPTB*. Мутации в

Таблица 2. Лечение, проведенное пациенту М. в стационаре
Table 2. Treatment provided to patient M. in the hospital

Направление терапии	Используемые препараты/методы
Дыхательная поддержка	ВЧ ИВЛ* 12.09—05.10, тИВЛ* 06.10—08.11, Неинвазивная вентиляция легких 09.11—14.11. 15.11, в возрасте 1 месяца 24 суток жизни респираторная поддержка прекращена
Антианемическая терапия	Эритроцитарная взвесь (22 дозы), Эритропоэтин, Фолиевая кислота
Инфузионная терапия и парентеральное питание	Декстроза, солевые растворы аминокислоты, жировые эмульсии, поливитамины
Антигеморрагическая терапия	Транексамовая кислота, Этамзилат, Викасол, Концентрат тромбоцитов, Ромиплостим
Антибактериальная, противогрибковая терапия (лечение врожденной пневмонии)	Меропенем, Линезолид, Пиперациллин/тазобактам, Полимиксин В, Амикацин, Цефтазидим/авибактам, Ванкомицин, Флуконазол, Амфотерицин В, Нистатин
Кардиотоническая поддержка	Добутамин; Допамин; Норадреналин
Терапия ВЦМВИ*	Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный, ганцикловир (12 мг/кг/сут на протяжении 2 суток), валганцикловир (32 мг/кг/сут, продолжен после выписки)
Холеретическая терапия	Урсодезоксихолевая кислота
Энтеральное питание	Начато с 29 суток жизни, искусственная лечебная смесь с повышенным калоражем

* — ВЧ ИВЛ — высокочастотная искусственная вентиляция легких; тИВЛ — традиционная искусственная вентиляция легких; ВЦМВИ — врожденная цитомегаловирусная инфекция

Таблица 3. Предыдущие госпитализации пациента Х.
Table 3. Previous hospitalizations of the patient H

Возраст	Причина госпитализации	Проведенное лечение, результат госпитализации
3 мес.	Внебольничная пневмония, тяжелая анемия (гемоглобин 63 г/л)	Антибактериальная, жаропонижающая терапия и препараты железа — без эффекта
6 мес.	Желтуха, фебрилитет, рвота, диарея, анемия	Диагноз при выписке: врожденный вирусный гепатит ЦМВ этиологии. Выявлены положительные АТ класса IgM и IgG к ЦМВ.
7 мес.	Анемия тяжелой степени (гемоглобин 48 г/л), снижение аппетита, рвота, жидкий стул	Выявлены АТ класса IgM и IgG к ЦМВ, проводилась гемотрансфузия. Выписан по требованию родителей
8 мес.	Сохраняющаяся анемия тяжелой степени (гемоглобин 53 г/л)	Пульстерапия дексаметазоном, ВВИГ*, пероральная терапия преднизолоном. Положительная динамика, купирование желтухи, сокращение размеров печени и селезенки, снижения цитолитической активности и ретикулоцитоза. Выписан с диагнозом аутоиммунная гемолитическая анемия, непрерывнорецидивирующее течение
9 мес.	На проводимой терапии субфебрилитет (самостоятельно купировали антипиретиками), трехкратная рвота, ухудшение общего состояния, бледность, вялость. Анемия тяжелой степени (гемоглобин 46 г/л)	Гемотрансфузия эритроцитарной взвесью на 1-й и 2-й день госпитализации, пульстерапия дексаметазоном, ВВИГ*. Купирование гемолитического криза. Выписан на 6-й день госпитализации по требованию родителей

* ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин человеческий

этих генах приводят к НС, что и объясняет тяжелую анемию у детей [11, 12]. Ген *SPTA2* отвечает за синтез α -спектрина, а *SPTB* за синтез β -спектрина, связующих белков цитоскелета эритроцитов [13, 14, 15]. Анемия при НС имеет гиперрегенераторный характер, как и прослеживалось у ребенка из второго наблюдения, тогда как количество ретикулоцитов у первого ребенка было снижено [16]. Предполагаем, что данный факт связан с развитием острого повреждения почек в результате

асфиксии в родах, а также вследствие внутриутробной инфекции, что привело к недостаточной выработке эритропоэтина [17]. У второго ребенка прослеживалась зависимость гемолитических кризов, отклонения ферментов цитолиза и гипербилирубинемия ввиду течения не только наследственной гемолитической анемии НС, но и ВЦМВИ.

В лечении с использованием этиотропной терапии нуждался только первый ребенок с манифестной формой

Таблица 4. Лабораторные показатели клинического и биохимического анализа крови в динамике
Table 4. Laboratory parameters of general blood analysis and blood chemistry test over time

Клинический анализ крови								
Показатель/Возраст	9 мес. 28 дней	9 мес. 29 дней	9 мес. 30 дней	10 мес.	10 мес. 1 день	10 мес. 2 дня	1 год, 10 дней	1 год, 11 дней
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,22	2,05	1,69	1,65	3,10	3,04	2,90	2,67
Гематокрит, %	26,0	23,6	20,0	17,1	30,0	30,0	30,7	27,8
Гемоглобин, г/л	89,6	79,0	69,0	57,0	105,0	105,0	103,9	92
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	400,9	502,6	554,0	585,0	518,0	476,0	244,9	302,0
Лейкоциты 10 ⁹ /л	11,7	11,6	13,6	19,4	26,8	30,3	9,01	9,72
Ретикулоциты, %	5,00	5,30	5,56	5,80	6,00	6,35	5,40	5,75
Биохимический анализ крови								
Показатель/Возраст	9 мес. 28 дней	10 мес. 2 дня	10 мес. 4 дня	1 год, 10 дней	1 год, 11 дней			
Общий белок, г/л	48,9	65,2	51,8	51,0	55,2			
Альбумин, г/л	29	31	32	29	35			
АЛТ*, Ед/л	4337	2980	3960	942	87			
АСТ*, Ед/л	2684	1740	3103	913	59			
Мочевина, ммоль/л	2,7	8,2	6,9	0,9	6,2			
Креатинин, мкмоль/л	36,1	33,5	24,9	28,8	23,72			
Билирубин общий, мкмоль/л	136,8	167,5	312,2	156,5	228,1			
Билирубин прямой, мкмоль/л	103,2	110,8	202,2	114,8	155,5			
СРБ*, мг/л	102,6	57,6	62,0	28,9	39,7			
Ферритин, нг/мл	5585,0	—	—	—	2874,5			

*АЛТ — Аланинаминотрансфераза, АСТ — Аспаратаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок

ВЦМВИ [2, 3, 18]. Второму ребенку была назначена только патогенетическая терапия, лечение носило, в основном, симптоматический характер [2].

Исход ВЦМВИ зависит от степени поражения органов и систем новорожденного. Более чем у 40% детей с манифестной ВЦМВИ развиваются осложнения, задержка психомоторного и умственного развития [5]. В первом наблюдении уже с рождения наблюдалась тяжелая манифестная форма ВЦМВИ, что сопряжено с отдаленными последствиями и неблагоприятным прогнозом. По данным консультации невролога, результатам НСГ, у ребенка имеет место перинатальное поражение ЦНС. У второго ребенка прослеживалась субклиническая форма ВЦМВИ, однако состояние усугублялось не только течением инфекции, но и вынужденными частыми гемотрансфузиями. Результатом их явилась аутоиммунная гемолитическая анемия, осложняющая течение заболевания. Оба мальчика, помимо ВЦМВИ, имеют наследственный дефект строения эритроцитов, что значительно ухудшает качество жизни, а в дальнейшем, вероятно, потребует проведения спленэктомии [19].

Заключение

Цитомегаловирус часто имеет тропность к клеткам костного мозга и может быть причиной внутрисосудистого гемолиза. Однако, даже при манифестных формах с тяжелым течением не всегда развивается анемия, требующая проведения неоднократных гемотрансфузий [6]. Причина анемии в представленных случаях была связана не только с генетическим дефектом строения стенки эритроцитов, в рамках НС, но и с течением ВЦМВИ. Помимо этого, у второго ребенка вследствие частых трансфузий развилась аутоиммунная гемолитическая анемия. Таким образом, одновременное повышение трансаминаз, гипербилирубинемия, наличие гиперретикулоцитоза, смещение кривой Прайс-Джонса влево, краткосрочный эффект от трансфузионной терапии, частые гемолитические кризы должны направлять клиницистов к расширению диагностического поиска в сторону наследственных гемолитических анемий, которые, в свою очередь, осложняют течение ВЦМВИ, а в некоторых случаях определяют тяжесть состояния ребенка. Лапароскопическая перевязка сосудов селезенки после 5 лет жизни позволит избежать осложнений спленэктомии, которая часто проводится при НС [20].

Список литературы:

1. Федеральные Клинические рекомендации по диагностике и лечению наследственного сфероцитоза у детей, Румянцев А.Г., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Кузьмина Ж.Б., Луговская С.А., Москва, 2014.
2. Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», проект 2023.
3. Avery's diseases of the newborn, Eleventh edition. ISBN: 978-0-323-82823-9 Copyright © 2023— 2024 by Elsevier.
4. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011. DOI:10.1016/j.jcv.2011.07.005
5. Холоднова Н.В., Л.Н. Мазанкова, А.А. Вольтер, И.Е. Турина. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции.* 2019; 18(3):46–52. doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52
6. Kabani N., Ross S.A. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2020. DOI:10.1093/infdis/jiz446
7. Salazar-Sanchez C., Llançari P., Novoa R.H., Ventura W. Severe fetal anaemia caused by congenital cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep.* 2021. DOI:10.1136/bcr-2021-244585
8. Forde D.G., Cope A., Stone B. Acute parvovirus B19 infection in identical twins unmasking previously unidentified hereditary spherocytosis. *BMJ Case Rep.* 2014. DOI:10.1136/bcr-2013-202957
9. BNF for Children September 2019–2020, © BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, ISBN: 978 0 85711 354 2 ISBN: 978 0 85711 353 5 (NHS edition)
10. Приказ МЗ РФ от 21 апреля 2022 г. N 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
11. Schleiss M.R. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets.* 2011. DOI:10.2174/187152611797636721
12. Wu Y., Liao L., Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* DOI:10.1002/jcla.24034
13. Lin P.C., Chiou S.S., Lin C.Y., Wang S.C., Huang H.Y., Chang Y.S., et al. Whole-exome sequencing for the genetic diagnosis of congenital red blood cell membrane disorders in Taiwan. *Clin Chim Acta.* 2018. DOI:10.1016/j.cca.2018.10.020
14. Li S., Guo P., Mi L., Chai X., Xi K., Liu T., et al. A novel SPTB mutation causes hereditary spherocytosis via loss-of-function of β -spectrin. *Ann Hematol.* 2022. DOI:10.1007/s00277-022-04773-3
15. Zamora E.A., Schaefer C.A. Hereditary Spherocytosis, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30969619
16. Manciu S., Matei E., Trandafir B. Hereditary Spherocytosis — Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. *Chirurgia (Bucur).* 2017. DOI:10.21614/chirurgia.112.2.110
17. Aoun M., Sleilaty G., Boueri C., Younes E., Gabriel K., Kahwaji R.M., et al. Erythropoietin in Acute Kidney Injury (EAKI): a pragmatic randomized clinical trial. *BMC Nephrol.* 2022. DOI:10.1186/s12882-022-02727-5
18. Puspita G., Widowati T., Triono A. Predictor of Liver Biochemistry Improvement in Patients with Cytomegalovirus Cholestasis after Ganciclovir Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022. DOI:10.5223/pghn.2022.25.1.70
19. Vecchio R., Cacciola E., Cacciola R.R., Intagliata E. Surgical management of hereditary spherocytosis Current strategies. *Ann Ital Chir.* 2018; 89:473–478.
20. Zhang J.S., Li L. Laparoscopic ligation of splenic vessels for the treatment of hereditary spherocytosis in children. *Pediatr Surg Int.* 2020. DOI:10.1007/s00383-020-04623-1

References:

1. Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Hereditary Spherocytosis in Children, Romyantsev A.G., Maschan A.A., Smetanina N.S., Kuzminova Z.B., Lugovskaya S.A., Moscow, 2014. (In Russ.)
2. Clinical recommendations of the Russian Society of Neonatologists together with the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists: «Congenital cytomegalovirus infection», project 2023. (In Russ.)
3. Avery's diseases of the newborn, Eleventh edition. ISBN: 978-0-323-82823-9 Copyright © 2023— 2024 by Elsevier
4. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011. DOI:10.1016/j.jcv.2011.07.005
5. Kholodnova N.V., L.N. Mazankova, A.A. Volter, I.E. Turina. A modern view of the problem of congenital cytomegalovirus infection. *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2019; 18(3):46–52. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-46-52
6. Kabani N., Ross S.A. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2020. DOI:10.1093/infdis/jiz446
7. Salazar-Sanchez C., Llançari P., Novoa R.H., Ventura W. Severe fetal anaemia caused by congenital cytomegalovirus infection. *BMJ Case Rep.* 2021. DOI:10.1136/bcr-2021-244585
8. Forde D.G., Cope A., Stone B. Acute parvovirus B19 infection in identical twins unmasking previously unidentified hereditary spherocytosis. *BMJ Case Rep.* 2014. DOI:10.1136/bcr-2013-202957
9. BNF for Children September 2019–2020, © BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, ISBN: 978 0 85711 354 2 ISBN: 978 0 85711 353 5 (NHS edition)
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 274n dated April 21, 2022 «On approval of the Procedure for providing medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases». (In Russ.)
11. Schleiss M.R. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets.* 2011. DOI:10.2174/187152611797636721
12. Wu Y., Liao L., Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* DOI:10.1002/jcla.24034
13. Lin P.C., Chiou S.S., Lin C.Y., Wang S.C., Huang H.Y., Chang Y.S., et al. Whole-exome sequencing for the genetic diagnosis of congenital red blood cell membrane disorders in Taiwan. *Clin Chim Acta.* 2018. DOI:10.1016/j.cca.2018.10.020
14. Li S., Guo P., Mi L., Chai X., Xi K., Liu T., et al. A novel SPTB mutation causes hereditary spherocytosis via loss-of-function of β -spectrin. *Ann Hematol.* 2022. DOI:10.1007/s00277-022-04773-3
15. Zamora E.A., Schaefer C.A. Hereditary Spherocytosis, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 30969619
16. Manciu S., Matei E., Trandafir B. Hereditary Spherocytosis — Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. *Chirurgia (Bucur).* 2017. DOI:10.21614/chirurgia.112.2.110
17. Aoun M., Sleilaty G., Boueri C., Younes E., Gabriel K., Kahwaji R.M., et al. Erythropoietin in Acute Kidney Injury (EAKI): a pragmatic randomized clinical trial. *BMC Nephrol.* 2022. DOI:10.1186/s12882-022-02727-5
18. Puspita G., Widowati T., Triono A. Predictor of Liver Biochemistry Improvement in Patients with Cytomegalovirus Cholestasis after Ganciclovir Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2022. DOI:10.5223/pghn.2022.25.1.70
19. Vecchio R., Cacciola E., Cacciola R.R., Intagliata E. Surgical management of hereditary spherocytosis Current strategies. *Ann Ital Chir.* 2018; 89: 473–478.
20. Zhang J.S., Li L. Laparoscopic ligation of splenic vessels for the treatment of hereditary spherocytosis in children. *Pediatr Surg Int.* 2020. DOI:10.1007/s00383-020-04623-1

Статья поступила 20.10.23

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

Случай гемолитико-уремического синдрома, развившегося у ребенка 5 лет при острой кишечной инфекции с гемоколитом

МОЛОЧКОВА О. В.¹, ОРЕХОВА С. Б.², ОВЕЧКИН Р. В.¹, ВЫШЛОВА В. С.¹, ГЛУХОВА В. В.¹, КОВАЛЁВ О. Б.¹, ЕГОРОВА Н. Ю.¹, ЧАЩУХИНА А. Б.², МАСЯКИН В. А.², ЕГОРОВА Е. П.², САХАРОВА А. А.², ОХТЯРКИНА А. Г.¹

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

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

Цель: демонстрация случая гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у ребенка 5 лет, ассоциированного с острой кишечной инфекцией неустановленной этиологии, протекавшей с гемоколитом. **Результаты.** При клинико-лабораторном наблюдении на 5 день болезни отмечалось развитие отечного синдрома, олигоанурии, тяжелой микроангиопатической гемолитической анемии (снижение гемоглобина, гаптоглобина, повышение ЛДГ), тромбоцитопении, коагулопатии потребления, гиперазотемии, острого повреждения почек (ОПП) по KDIGO 2 степени (повышение сывороточного креатинина более, чем в 2 раза). В составе комплексной терапии сбалансированными кристаллоидными растворами со стимуляцией диуреза удалось достичь быстрого восстановления диуреза на 2 сутки пребывания в стационаре без применения заместительной почечной терапии, также получал антибиотики, антикоагулянты, переливание свежезамороженной плазмы и эритроцитарной взвеси. Гиперазотемия была купирована в течение 5 суток, как и тромбоцитопения. В катмнезе отмечено восстановление функции почек.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, ГУС, тромботическая микроангиопатия, ТМА, острое повреждение почек, ОПП, дети, острая кишечная инфекция, гемоколит

A case of hemolytic-uremic syndrome that developed in a 5-year-old child due to acute intestinal infection with hemocolitis

Molochkova O. V.¹, Orekhova S. B.², Ovechkin R. V.¹, Vyshlova V. S.¹, Glukhova V. V.¹, Kovalev O. B.¹, Egorova N. Yu.¹, Chashchukhina A. B.², Masyakin V. A.², Egorova E. P.², Sakharova A. A.², Okhtyarkina A. G.¹

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

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

Purpose: to demonstrate a case of hemolytic-uremic syndrome (HUS) in a 5-year-old child associated with an acute intestinal infection of unknown etiology, occurring with hemocolitis. **Results.** During clinical and laboratory observation, edematous syndrome, oligoanuria, severe microangiopathic hemolytic anemia (decrease in hemoglobin, haptoglobin, increase in Lactate dehydrogenase), thrombocytopenia, consumption coagulopathy, hyperazotemia, acute kidney injury (AKI) according to KDIGO grade 2 (increase in serum creatinine more than 2 times) developed. As part of complex therapy with balanced crystalloid solutions with stimulation of diuresis, it was possible to achieve rapid restoration of diuresis on the 2nd day of hospital stay without the use of renal replacement therapy; he also received antibiotics, anticoagulants, transfusion of fresh frozen plasma and red blood cell suspension. Hyperazotemia was relieved within 5 days, as was thrombocytopenia. The follow-up recovery of renal function showed.

Keywords: hemolytic-uremic syndrome, HUS, thrombotic microangiopathy, TMA, acute kidney injury, AKI, children, acute intestinal infection, hemocolitis

Для цитирования: Молочкова О.В., Орехова С.Б., Овечкин Р.В., Вышлова В.С., Глухова В.В., Ковалёв О.Б., Егорова Н.Ю., Чашукина А.Б., Масякин В.А., Егорова Е.П., Сахарова А.А., Охтыркина А.Г. Случай гемолитико-уремического синдрома, развившегося у ребенка 5 лет при острой кишечной инфекции с гемоколитом. *Детские инфекции*. 2024; 23(1):62-67. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-62-67

For citation: Molochkova O.V., Orekhova S.B., Ovechkin R.V., Vyshlova V.S., Glukhova V.V., Kovalev O.B., Egorova N.Yu., Chashchukhina A.B., Masyakin V.A., Egorova E.P., Sakharova A.A., Okhtyarkina A.G. A case of hemolytic-uremic syndrome that developed in a 5-year-old child due to acute intestinal infection with hemocolitis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):62-67. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-62-67

Информация об авторах:

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

Орехова Светлана Борисовна (Orekhova S.), к.м.н., зав. нефрологическим отделением ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; orehovasb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6869-4326>

Овечкин Роман Витальевич (Ovechkin R.), студент, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; OvechkinRV@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0009-0004-6711-8545>

Вышлова Вероника Сергеевна (Vyshlova V.), студент, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; VeroNika270500@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-3999-5462>

Глухова Виталия Валерьевна (Glukhova V.), студент, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; Cuileen@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-6994-4910>

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>

Егорова Наталья Юрьевна (Egorova N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; a-egoroff@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9405-7726>

Чашукина Анастасия Борисовна (Chashchukhina A.), зав. инфекционной и хирургической реанимацией ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; Chashchukhina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0388-3921>

Масякин Валерий Александрович (Masyakin V.), врач реаниматолог, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; dr.masyakin@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-6693-2922>

Егорова Елена Петровна (Egorova E.), врач нефролог, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; El_188@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-5744-714X>

Сахарова Алиса Азизовна (Sakharova A.), педиатр, заведующий 3 инфекционным отделением, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; 79055401482@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6373-2987>

Охтыркина Анна Георгиевна (Okhtyarkina A.), студент, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; aokhtyarkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1271-1945>

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одним из проявлений тромботической микроангиопатии (ТМА) и характеризуется неиммунной Кумбс-негативной микроангиопатической гемолитической ане-

мией, тромбоцитопенией и острым повреждением почек (ОПП) [1, 2, 3, 4]. ОПП — потенциально обратимое снижение функции почек различной степени, определяемое по уровню повышения сывороточного креатини-

на и снижению объема выделяемой мочи (олигоанурии) [3, 4]. Часто гемолитико-уремический синдром развивается на фоне инфекционной диареи, вызванной шига-токсин-продуцирующей *E. coli* (STEC-ГУС), составляя 85–90% всех случаев ГУС у детей [1, 3, 5, 6, 7, 8]. STEC-ГУС чаще развивается при диарее с гемоколитом. Из 95 000 установленных случаев STEC-O157-кишечной инфекции около 6% ежегодно осложняются ГУС, из них 5% случаев заканчиваются летально. В эндемичных регионах ГУС, связанный с *Shigella dysenteriae*, протекает тяжелее, чем STEC-ГУС. Около 5–10% ГУС обусловлено инфицированием *Str. pneumoniae* серотипом 19А, продуцирующим нейраминидазу. Гемолитико-уремический синдром при пневмококковой инфекции возникает у детей младше 2 лет обычно одновременно с эмпиемой и/или пневмонией, а в 30% случаев — с менингитом [9, 10].

Ассоциированный с инфекционной диареей ГУС преобладает у детей в возрасте от 7 месяцев до 5 лет [1, 2, 5, 7]. В Европе и Северной Америке общая заболеваемость составляет 0,6–0,8 случаев на 100 000 детей в возрасте до 15–18 лет и 1,9–2,9 случаев на 100 000 детей в возрасте 3–5 лет [5, 7]. Наблюдается зависимость от географического региона, так, в Латинской Америке частота возникновения ГУС в 10 раз выше, чем на других континентах (10–17 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет в Аргентине) [6].

Из-за действия токсинов (Шига-токсина (STEC), веротоксина (шига-подобного), нейраминидазы *Str. pneumoniae*) происходит повреждение мембраны эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов, особенно гломерул почек, воспаление стенок артериол и капилляров, набухание эндотелиоцитов, закупорка просвета сосудов тромботическими тромбами [1, 2, 3, 4].

Появление анемии с признаками неиммунного микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и ОПП на фоне инфекционной диареи позволяет диагностировать ГУС. Клинические симптомы при этом включают утомляемость, бледность, снижение диуреза и отеки. Описаны поражения других органов (сердца, печени) и системные проявления, например, поражение центральной нервной системы наблюдается у 20% детей [3, 4, 11].

Выявить этиологический агент ассоциированной диареи не всегда удается [10, 11, 12, 13]. К неблагоприятным прогностическим факторам ГУС относят высокий лейкоцитоз более 20 тыс./мкл, длительный период тромбоцитопении, олигоанурии — более 10 дней, потребность в диализе более 5 дней [11, 14]. ГУС является одной из главных причин ОПП у детей в возрасте до 5 лет с дальнейшим риском развития длительных, более 3-х месяцев, нарушений функции почек с различной степенью снижения клиренсной функции, т.е. хронической болезни почек (ХБП) и артериальной гипертензии [15].

С целью демонстрации приводим собственное наблюдение случая гемолитико-уремического синдрома у ребенка 5 лет, ассоциированного с острой кишечной инфекцией, протекавшей с гемоколитом, с благоприятным исходом. Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение. Мальчик С., 5 лет, заболел остро 25.03.23, появилась двукратная рвота, температура тела повысилась до 37,3°C, жаловался на боли в животе. На следующий день сохранялась повторная рвота, жидкий стул со слизью 3 раза в сутки, в последней порции с примесью крови. Наблюдался амбулаторно с диагнозом кишечная инфекция, гастроэнтероколит, получал сорбенты. На 5 день болезни 29.03 появилось обильное носовое кровотечение, боли в животе. Самостоятельно обратились в приемное отделение МДГКБ, где был осмотрен педиатром, гематологом, выполнен анализ крови, в котором выявлено снижение гемоглобина (Hb) 114 г/л, гематокрита (Ht) 30,3%, тромбоцитопения 35×10^9 /л, лейкоцитоз $28,36 \times 10^9$ /л, нейтрофилез $21,75 \times 10^9$ /л. С предварительным диагнозом: Острый инфекционный гастроэнтероколит, тромбоцитопения переведен в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского.

Анамнез жизни. Ребенок от матери с отягощенным акушерским анамнезом, от 6-ой беременности, 4-х родов на 38–39 неделе с преждевременным излитием околоплодных вод. Вес при рождении 4000 г, рост 54 см, по Апгар 8/9 баллов. Развитие на первом году жизни соответственно возрасту. Наследственность: по линии матери мочекаменная болезнь; у бабушки по материнской линии сахарный диабет 2 типа, ревматоидный артрит. Хронических заболеваний у ребенка нет. Перенес бронхит, ОРВИ, отит, скарлатину. Аллергии нет. Привит по возрасту.

Эпидемиологический анамнез не отягощен, за пределы города не выезжал, контакта с инфекционными больными или носителями не было.

При поступлении состояние ребенка тяжелое, выражены симптомы интоксикации, вялый, адинамичный, на вопросы отвечает правильно, не лихорадит. Очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы бледные, сыпи нет, влажность кожи пониженная, тургор тканей снижен, отечный синдром. Дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧДД 24/мин., SpO₂ 97%. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 97/мин., АД 120/70 мм.рт.ст. (93 перцентиль — систолическое артериальное давление в прегипертензивном диапазоне). Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочевыделение: олигурия. Стул до 3 раз, жидкий, с примесью крови. При поступлении в общем анализе крови отмечалась анемия — Hb 99,2 г/л, эритроциты $3,54 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитопения — $42,3 \times 10^9$ /л, лейкоцитоз — $27,56 \times 10^9$ /л, нейтрофилез — $20,81 \times 10^9$ /л, моноцитоз — $3,33 \times 10^9$ /л. Ребенок с подозрением на развитие ГУС переведен в ОРИТ.

С 29.03 по 01.04 находился в ОРИТ с течением острого инфекционного гастроэнтероколита, осложнившимся развитием ТМА (ГУС). Выявлялась олигоанурия.

Сохранялись лабораторные признаки течения бактериальной инфекции: высокий лейкоцитоз 27,56 тыс., нейтрофилез 20,81 тыс., со сдвигом формулы до юных форм — с/я 44%, п/я 17%, миелоциты 3%, метамелоциты 3%; повышение С-реактивного белка (СРБ) 66,5 нг/мл, прокальцитонина (ПКТ) 7,95 нг/мл, ферритина 1514 нг/мл. Выявлялась гиперзотемия с повыше-

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

Дата Показатели (норма)	29.03 (5 д.б.)	30.03. (6 д.б.)	31.03 (7 д.б.)	01.04 (8 д.б.)	02.04 (9 д.б.)	03.04 (10 д.б.)	04.04 (11 д.б.)	06.04 (13 д.б.)	08.04 / (15 д.б.)	09.04 (16 д.б.)	10.04 (17 д.б.)	14.04 (21 д.б.)
Гемоглобин, г/л (110–145)	99,2	85,3	100,8	87,2	76,2	80,8	85	61,9	92,2	101	112	110
Эритроциты, 10 ¹² /л (3,7–5,7)	3,54	3,11	3,67	3,05	2,59	2,9	2,91	2,28	3,11	3,26	3,9	3,92
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (217–497)	42,3	23,9	32,2	64,8	143,2	124	185	258	340,9	378	307	254
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (5–14,5)	27,56	23,01	17,83	20,28	18,81	17,3	17,6	8,09	6,33	7,46	7,97	6,08
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч (0–10)	не выполнялось					4	16	2	не выполнялось	не выполнялось	9	12

нием сывороточного креатинина 111,9 мкмоль/л, мочевины 33,1 ммоль/л (ОПП, по KDIGO 2 ст., повышение креатинина в 2,2 раза выше нормы), анемия Hb 87 г/л, повышение ЛДГ до 2210 Ед/л, снижение гаптоглобина < 0,08 г/л, тромбоцитопения 47 тыс., увеличение Д-димера до 28422 нг/мл, гипоальбуминемия 28 г/л, гипонатриемия 122 ммоль/л, субкомпенсированный метаболический ацидоз. В анализе мочи — мочевои синдром (протеинурия до 3 г/л), высокая альбуминурия 387 мг/л.

В динамике заболевания на консервативной терапии сбалансированными кристаллоидными растворами со стимуляцией диуреза через сутки отмечалось восстановление диуреза (2,5–2,8 мл/кг/час), снижение азотемии, что позволило избежать заместительной почечной терапии (ЗПТ). Дальнейшее снижение и нормализация креатинина отмечены на 5 сутки пребывания в стационаре (111,9 — 108 — 87,1 — 48,9 мкмоль/л), ребенок был переведен в отделение нефрологии. Однако на 13 день болезни выявлено нарастание анемии (Hb 61 г/л), мальчик повторно переведен в ОРИТ. Результаты лабораторных исследований в динамике заболевания представлены в табл. 1, 2, 3.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек и доплерографии сосудов почек, выявлено увеличение размеров почек, диффузные изменения паренхимы и обеднение кровотока почек; аппендикулярный инфильтрат, увеличение мезентериальных лимфатических узлов, диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы, в стенках желчного пузыря, в стенках толстой кишки.

Бактериальный посев кала на кишечную группу и ПЦР кала на возбудителей ОКИ отрицательные, посев на условно-патогенную флору (УПФ) дал рост *E. coli* (hem +) + *E. faecalis*. Методом ПЦР в мазках из носоглотки выявлена РНК *Rhinovirus*.

Проведено определение полных и неполных антиэритроцитарных антител (проба Кумбса прямая и непрямая, гель-фильтрация): отрицательная. Уровень ADAMTS-13 —

69%, что позволило исключить диагноз тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Показатели компонента — в норме (С3 компонент компонента сыворотки крови 1,06 г/л, (норма 0,55–1,2), С4 компонент компонента сыворотки крови 0,205 г/л (норма 0,2–0,5). Анализ крови: гомоцистеин 6,8 мкмоль/л (референс 5,5–16,2 мкмоль/л), фолиевая кислота 8,5 нг/мл (референс 0,5–13 нг/мл), витамин В12 (цианокобаламин) 481 пг/мл (референс 245–1075 пг/мл).

Таким образом, у ребенка 5 лет острая кишечная инфекция, протекавшая с гемоколитом, на 5 день болезни осложнилась развитием острого повреждения почек (олигоанурия, гиперазотемия (повышение сывороточного креатинина в 2,2 раза), микроангиопатической гемолитической анемии (снижение гемоглобина, гаптоглобина, повышение ЛДГ), тромбоцитопении, коагулопатии потребления, что позволило поставить ребенку клинический диагноз: Гемолитико-уремический синдром. Острое повреждение почек по KDIGO 2 ст. Анемия, тяжелая форма. Острый инфекционный гастроэнтероколит (гемоколит), среднетяжелая форма. Острый назофарингит (ассоциированный с *Rhinovirus*).

Проводилось комплексное лечение, включающее инфузионную терапию сбалансированными кристаллоидными растворами со стимуляцией диуреза, переливание свежзамороженной плазмы (СЗП) O(I) Rh(+) 30.04 290 мл, эритроцитарной взвеси лейкоредуцированной 30.03 и 06.04 по 265 мл (повторно в связи с нарастанием анемии), а также антибактериальная (цефтриаксон сульбактам, эртепенем), антикоагулянтная, симптоматическая терапия.

Без применения заместительной почечной терапии через сутки восстановлен диурез и далее получена положительная клинико-лабораторная динамика: купирование интоксикационного, болевого абдоминального, отеочного синдрома, достигнута нормотензия 90–95/50 мм.рт.ст. Лабораторно отмечалось нарастание уровня гемоглобина до 110 г/л, нормализация тромбоцитов крови, восстановлена азотовыделительная функция почек (мочевина 4,7 ммоль/л, креатинин 36,5 мкмоль/л), СКФ

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови и коагулограммы
Table 2. Dynamics of biochemical blood parameters and coagulogram

Дата Показатели (норма)	29.03 (5 д.б.)	30.03. (6 д.б.)	31.03 (7 д.б.)	01.04 (8 д.б.)	02.04 (9 д.б.)	03.04 (10 д.б.)	06.04 (13 д.б.)	10.04 (17 д.б.)	14.04 (21 д.б.)
Прокальцитонин, нг/мл (0–0,05)		7,95	3,87	1,46	не выполнялось				
АЧТВ, с (25,7–38,4)		26,5	26,1			26,7	26,2	24,7	26,2
Тромбиновое время, с (10,3–16,6)		17,5	18,8			19,9	17	17,6	14,9
Фибриноген, г/л (2,76–4,71)		5,32	2,34			3,11	3,64	3,47	4,23
D-димер, нг/мл (88–780)		28422	20611			2900	784	не выполнялось	
Ферритин, нг/мл (15–120)		1514	1428,6			1132,7	500		
Общий белок, г/л (66–87)		39	54,3		52,3	49,3	50,8	60,8	64,9
Альбумин, г/л (30–54)		28	30		28	28	30	36	39
АЛТ, ЕД/л (10–49)		23	23		13	12		27	
АСТ, ЕД/л (0–40)		54	49		31	28		36	
Лактатдегидрогеназа ЛДГ, ЕД/л (125–450)		2210	1484				585	370	
Креатинин, мкмоль/л (24–51)		111,9	87,1	64,3	48,9	42,7	44,4	37	36,5
Мочевина, ммоль/л (1,7–8,3)		33,1	32,6	25,2	13,6	6,7	4,6	12,2	4,7
IgM, г/л (0,8–1,9)		0,58		0,68	не выполнялось				
IgG, г/л (5,2–11,6)		5,46		7,96	не выполнялось				
СРБ, мг/л (0–9)		66,5		12,9	6,4	3,4	1,3		0,7

по Bedside Schwartz 116 мл/мин (рассчитывали по формуле Шварца СКФ (мл/мин/1,73 м²) = Рост (см) × k (возрастной коэффициент)/SCr (креатинин крови, мкмоль/л). Общий белок, альбумин, ЛДГ, гаптоглобин — 0,39 г/л, СРБ 0,7 мг/л — в пределах нормы. Нормокоагуляция. В анализе мочи нормализация уровня белка, эритроциты и лейкоциты единичные. Суточная протеинурия — норма. По данным контрольной пробы Зимницкого — никтурия (СД 800 мл, ДД 490 мл, НД 310 мл. Размах удельного веса 1011–1020). По данным УЗИ почек, также отмечена положительная динамика с нормализацией размеров, паренхимы и кровотока. Ребенок выписан на 21 день болезни под дальнейшее наблюдение педиатра и нефролога. При катамнестическом наблюдении через 6 месяцев рецидива ГУС не было, клинико-лабораторные показатели (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, ЛДГ, сывороточное железо, креатинин) в норме, концентрационная функция почек сохранена (удельный вес 1020).

Заключение

У ребенка 5 лет на 5 день острой кишечной инфекции, протекавшей по типу гастроэнтероколита с гемоколитом, развилась ТМА в виде гемолитико-уремического синдрома с типичными клинико-лабораторными

проявлениями — острое повреждение почек (олигоанурия, гиперазотемия (повышение сывороточного креатинина в 2,2 раза), микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения. Несмотря на использованные методы диагностики, выделить возбудителя ОКИ и токсин (STEC) не удалось, что могло быть связано с поздним поступлением. В литературе приводятся клинические наблюдения развития ГУС у детей раннего возраста с предшествующей инфекционной диареей, когда этиология и токсин не были выявлены [10, 12, 13].

Неблагоприятные исходы ГУС чаще отмечались у детей раннего возраста при развитии сепсиса или присоединении другой инфекции [10, 11], маркером тяжести ГУС является длительный период анурии с повышенным риском полиорганного поражения, тромбоцитопении, а также длительная заместительная почечная терапия и неполное восстановление функции почек [11].

Чаще наблюдаются благоприятные исходы [11, 16]. Так, в одном исследовании при наблюдении 267 больных с типичным ГУС заместительная почечная терапия потребовалась 74,5% пациентам, летальность составила 2,27% [11]. В работе других авторов у 9 наблюдаемых больных с ГУС отмечен благоприятный исход, из

Таблица 3. Динамика показателей анализа мочи
Table 3. Dynamics of urine analysis parameters

Дата Показатели (норма)	30.03. (6 д.б.)	31.03. (7 д.б.)	01.04. (8 д.б.)	03.04. (10 д.б.)	04.04. (11 д.б.)	06.04. (13 д.б.)	10.04. (17 д.б.)	14.04. (21 д.б.)
Бактериурия, количество/мкл (0–3,4)		немного	большое	5,2		15,8	3,5	0
Эритроцитурия, количество/мкл (0–10)		8–10 неизм.	15–20	23,7		25	15,9	5,3
Протеинурия, г/л (0–0,12)	3,0	1,0	2,0	0,247	0,16	0,406	отр.	норма
Микроальбуминурия, мг/л (0–20)					387			59
Эпителий переходный, количество/мкл (0–4,5)		немного	умеренно	26,6		42		7,1
Эпителий плоский, количество/мкл (0–7,7)		немного	скудно	32,9		51,4		8

них заместительную почечную терапию получали 30% пациентов [16].

В нашем наблюдении удалось достичь быстрого восстановления диуреза на 2 сутки пребывания в стационаре на консервативной терапии без применения ЗПТ. Гиперазотемия (повышения сывороточного креатинина в 2,2 раза) была купирована в течение

5 суток, как и тромбоцитопения. В катамнезе через 6 месяцев отмечено восстановление функции почек.

У детей, перенесших ОПП при ГУС, сохраняется риск развития длительных нарушений функции почек (хронической болезни почек), что требует диспансерного наблюдения нефрологом.

Список литературы:

- Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(1):15–39.
- Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017; 390(10095):681–696.
- Эмирова Х.М., Толстова Е.М., Коган М.Ю., Орлова О.М., Абасеева Т.Ю., Панкратенко Т.Е., Шпикалова И.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с Шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli*. *Нефрология.* 2016. 20(2):18–32.
- Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Генералова Г.А., Захарова Е.Ю., Калюжная Т.А., Куцев С.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова Т.П., Маргиева Т.В., Мстиславская С.А., Музуров А.Л., Панкратенко Т.Е., Шилова М.М., Федосеевко М.В. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология.* 2022; 19(2):127–152. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>
- Ardissino G., Salardi S., Colombo E., et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 465–73.
- Rivas M., Chinen I., Miliwebsky E., Masana M. Risk factors for Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated human diseases. *Microbiol Spectr.* 2014; 2.
- Bruyand M., Mariani-Kurkdjian P., Gouali M., Van Cauteren D., de Valk H. et al. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2014. Institut de veille sanitaire. 2014. http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/114287/401538/version/2/file/Bilan_SHU_2014.pdf (accessed Oct 30, 2015). French
- Никольская М.В., Мельников В.Л., Левочкина А.В., Воробьева Е.А. Случай энтерогеморрагического эшерихиоза, осложненный развитием гемолитико-уремического синдрома (ГУС). *Вестник ПензГУ.* 2023; 1(41):8–12.
- Agarwal H.S., Latifi S.Q. Streptococcus Pneumoniae-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in the Era of Pneumococcal Vaccine. *Pathogens.* 2021 Jun 9; 10(6):727. doi: 10.3390/pathogens10060727.
- Thiongane A., Ndongo A.A., Ba I.D., Boiro D. et al. Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dakar: à propos de quatre observations [Hemolytic-uremic syndrome (HUS) in chil-

References:

- Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(1):15–39.
- Fakhouri F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017; 390(10095):681–696.
- Emirova Kh.M., E.M. Tolstova, M.Yu. Kagan, O.M. Orlova, T.Yu. Abaseeva, T.E. Pankratenko, I.Yu. Shpikalova. Hemolytic-uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Nefrologiya=Nephrology.* 2016. 20(2):18–32. (In Russ.)
- Emirova Kh.M., Abaseeva T.Yu., Baranov A.A., Vashakmadze N.D., Vishneva E.A., Generalova G.A., Zakharova E.Yu., Kaluzhnaya T.A., Kutsev S.I., Namazova-Baranova L.S., Makarova T.P., Margieva T.V., Mstislavskaya S.A., Muzurov A.L., Pankratenko T.E., Shilova M.M., Fedoseenko M.V. Modern Approaches to the Management of Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric pharmacology.* 2022; 19(2):127–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>
- Ardissino G., Salardi S., Colombo E., et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr.* 2016; 175:465–73.
- Rivas M., Chinen I., Miliwebsky E., Masana M. Risk factors for Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated human diseases. *Microbiol Spectr.* 2014; 2.
- Bruyand M., Mariani-Kurkdjian P., Gouali M., Van Cauteren D., de Valk H. et al. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2014. Institut de veille sanitaire. 2014. http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/114287/401538/version/2/file/Bilan_SHU_2014.pdf (accessed Oct 30, 2015). French
- Nikolskaya M.V., Melnikov V.L., Levochkina A.V., Vorobyova E.A. A case of enterohemorrhagic *Escherichia coli* complicated by the development of hemolytic-uremic syndrome (HUS). *Vestnik PenzGU.* 2023; 1(41):8–12. (In Russ.)
- Agarwal H.S., Latifi S.Q. Streptococcus Pneumoniae-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in the Era of Pneumococcal Vaccine. *Pathogens.* 2021 Jun 9; 10(6):727. doi: 10.3390/pathogens10060727.
- Thiongane A., Ndongo A.A., Ba I.D., Boiro D. et al. Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dakar: à propos de quatre observations [Hemolytic-uremic syndrome (HUS) in chil-

- dren at the University Hospital Center in Dakar: about four cases]. *Pan Afr Med J.* 2016 Jun 10; 24:138. French. doi:10.11604/pamj.2016.24.138.8822.
11. Музуров А.Л., Эмирова Х.М., Панкратенко Т.Е., Абасеева Т.Ю., Генералова Г.А. и др. Течение и исходы лечения пациентов с типичным гемолитико-уремическим синдромом. Российские биомедицинские исследования. 2022; 7(4):81–90. DOI: 10.56871/RBR.2022.96.78.012
 11. Muzurov A.L., Emirova Kh.M., Pankratenko T.E., Abaseeva T.Yu., Generalova G.A. and others. The course and outcomes of treatment of patients with typical hemolytic-uremic syndrome. *Rossiyskiye Biomeditsinskiye Issledovaniya.* 2022; 7(4):81–90. (In Russ.) DOI:10.56871/RBR.2022.96.78.012
 12. Eun Young Ko, Joo Young Kim, Hye Jin Lee, Hyun Seung Lee, Ji Whan Han, et al. A case of hemolytic uremic syndrome preceded by intussusception. *Clin Exp Pediatr.* 2011; 54(4):176–178. <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.4.176>
 12. Eun Young Ko, Joo Young Kim, Hye Jin Lee, Hyun Seung Lee, Ji Whan Han, et al. A case of hemolytic uremic syndrome preceded by intussusception. *Clin Exp Pediatr.* 2011; 54(4):176–178. <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.4.176>
 13. Крамарь Л.В., Алюшин А.М. Случай успешного лечения тяжелой острой почечной недостаточности у ребенка с гемолитико-уремическим синдромом, ассоциированным с инфекционной диареей. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2017; 3:40–43.
 13. Kramar L.V., Alyushin A.M. A case report of successful treatment of severe acute renal failure in a child with hemolytic-uremic syndrome associated with infectious diarrhea. *Volgogradskiy Nauchno-meditsinskiy Zhurnal.* 2017; 3:40–43. (In Russ.)
 14. Wong C.S., Mooney J.C. et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(1):33–41.
 14. Wong C.S., Mooney J.C. et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(1):33–41.
 15. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(11):622–633.
 15. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(11):622–633.
 16. Александрова В.А., Кожуев В.В., Самарина Д.И., Танташева А.М. Гемолитико-уремический синдром у детей и подростков. Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука — 2020». FORCIPE. 2020; 3(S):662–663.
 16. Alexandrova V.A., Kozhuev V.V., Samarina D.I., Tantasheva A.M. Hemolytic-uremic syndrome in children and adolescents. Abstracts Nationwide scientific forum of students with international participation “Student science — 2020”. FORCIPE. 2020; 3(S):662–663. (In Russ.)

Статья поступила 22.11.23

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

Резолюция XXII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» посвященного 85-летию академика Василия Федоровича Учайкина

МОСКВА, 4—5 ДЕКАБРЯ 2023 ГОДА

XXII Конгресс детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», посвященный 85-летию академика Василия Федоровича Учайкина, имел исключительную значимость для практических врачей, особенно первичного звена здравоохранения, педиатрического научного сообщества и инфекционистов, в связи с выраженным подъемом заболеваемости управляемых инфекций во многих регионах России — кори и коклюша, а так же респираторного микоплазмоза, что имеет особую актуальность в период продолжающегося роста инцидентности новой коронавирусной инфекции COVID-19 и начала эпидемической волны менингококковой инфекции.

Начало Конгресса ознаменовалось множеством поздравлений на Пленарном заседании от ведущих ученых в области инфектологии. С поздравительным словом выступили: Президент ФГБУ «ДНКЦИБ» ФМБА России, главный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава здравоохранения Российской Федерации, академик РАН Ю.В. Лобзин; заместитель директора по научной работе ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Председатель правления Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Первый Вице-президент Федерации педиатров стран СНГ, академик РАН А.В. Горелов; главный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения г. Москвы, Заслуженный врач РФ, профессор Л.Н. Мазанкова и др.

Со стороны педиатрического сообщества с 85-летием Василия Федоровича поздравил Президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, академик РАН А.Г. Румянцев и др.), а со стороны практического здравоохранения — главный врач Российской детской клинической больницы профессор Е.Е. Петряйкина.

Академик РАН Василий Федорович Учайкин является Президентом Ассоциации педиатров-инфекционистов, основателем Конгресса детских инфекционистов, дважды лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреатом академической премии имени Н.Ф. Филатова, главным редактором журнала «Детские инфекции».

Особый колорит Конгрессу придали фильм, посвященный 85-летию научно-клинической деятельности академика

ка РАН В.Ф. Учайкина, вызвавший большой интерес и многочисленные отклики участников.

Конгресс детских инфекционистов России традиционно прошел в Москве 4—5 декабря 2023 года в отеле «Рэдиссон Славянская» (г. Москва, площадь Европы, 2).

Главная цель Конгресса — повышение качества и доступности оказываемой врачами-педиатрами специализированной медицинской помощи детскому населению по инфекционным болезням и вакцинопрофилактике за счет углубления их знаний, включая систему НМО, по всем направлениям инфектологии и вакцинологии, проведения лекций и мастер-классов ведущими детскими инфекционистами России.

Организационный Комитет возглавили сопредседатель Конгресса, академик РАН Александр Васильевич Горелов и ответственный секретарь конгресса, генеральный директор Ассоциации педиатров-инфекционистов, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Шамшева.

Организаторами Конгресса являлись: Министерство здравоохранения Российской Федерации; Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Департамент здравоохранения города Москвы; НП Национальная медицинская палата; Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; ФГАОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Первый московский медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; Институт иммунологии ФМБА России; Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет; Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург; Медицинский факультет Российского Университета Дружбы Народов, Москва; Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского; ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова» РАН; НИИ Эпидемиологии и микробиологии

им. Н.Ф. Гамалеи; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней МЗ РФ; ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной; ГБУЗ Центр медицинской профилактики ДЗМ; Союз Педиатров России; Ассоциация Педиатров-Инфекционистов; Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов; Федерация педиатров стран СНГ; Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ; ГБУЗ инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ; ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой; Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка».

Согласно официальной статистике, в работе конгресса приняли участие более 700 человек из различных субъектов Российской Федерации и 4 иностранных государств (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан), ведущие учёные в области педиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, представители Российской Академии наук в лице академиков и членов-корреспондентов РАН, а также руководители и сотрудники кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии медицинских ВУЗов страны, врачи-инфекционисты и эпидемиологи, педиатры, гастроэнтерологи, фтизиатры, паразитологи, иммунологи, дерматологи учреждений здравоохранения и специалисты территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора.

На Конгрессе состоялись Пленарное заседание, 29 научно-практических симпозиумов, завершением Конгресса явилось Торжественное заседание, посвященное награждению по итогам Конкурса молодых ученых и студентов. Симпозиумы были посвящены наиболее актуальным вопросам инфектологии с акцентом на инфекционные болезни детского возраста.

Открытие Конгресса ознаменовалось выступлением ответственного секретаря профессора Шамшевой Ольги Васильевны, которая приветствовала участников XXII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», посвященного 85-летию академика Василия Федоровича Учайкина, и определила ведущие научно-практические векторы форума.

Далее выступил академик РАН Горелов А.В. с докладом «Актуальные проблемы инфекционных болезней у детей», в котором были представлены важнейшие аспекты инфекционных болезней в современный период. Показано бремя инфекционных болезней в Российской Федерации в 2022–2023 г., в т.ч. рост заболеваемости управляемыми инфекциями, а именно корью более чем в 100 раз, коклюшем — в 3 раза; эпидемический подъем менингококковой инфекцией, особенно рост генерализованных форм более чем в 2 раза; рост инцидентности энтеровирусного менингита в 8,5 раз, активизация природно-очаговых инфекций, таких, как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), туляремия, клещевые инфекции и др. Показаны риски глобальной опасности ряда инфекций, в т.ч. вирусных (пандемический грипп, тяжелый острый респираторный синдром, вирусные геморрагические лихорадки и др.), бактериальных (туберкулез, инвазивные формы менингококковой инфекции, холера, дифтерия и др.), протозойных (малярия, лейшманиоз и др.), возрастающая роль резистентности вирусных, бактериальных и протозойных инфекций. Определены системы обеспечения готовности к значительно возросшим рискам чрезвы-

чайных ситуаций в области здравоохранения: показан эксплозивный рост межвидовой трансдукции патогенов и появление новых инфекционных болезней, определена роль климатических и не климатических факторов (рост населения планеты, выраженная урбанизация, интенсификация коммуникаций, глобализация и химизация с интенсивным использованием антибиотиков в сельскохозяйственном животноводстве и растениеводстве).

Свое выступление академик РАН А.В. Горелов закончил рекомендацией — обратиться к Министерству здравоохранения Российской Федерации с предложением о необходимости восстановления прохождения клинической ординатуры по инфекционным болезням на кафедрах детских инфекционных болезней в медицинских вузах.

Большой практический интерес на Пленарном заседании Конгресса вызвал доклад главного врача Российской детской клинической больницы профессора Е.Н. Петряйкиной, в котором были представлены алгоритмы доступности высоких медицинских технологий для детей с инфекционными болезнями всех регионов России в ведущей детской клинике страны как по каналам различных форм телемедицинских консультаций (ТМК) (реанимационной, экстренной, плановой, паллиативной), так и госпитализации по экстренным службам (санитарная авиация и др.). Представлен алгоритм и формы Федерального консилума с использованием телемедицинских технологий Телемедицинского центра РДКБ. Определены нерешенные проблемы ТМК детей с инфекционными болезнями по профилю «анестезиология и реанимация».

В докладе академика РАН А.Г. Румянцев на пленарном заседании и в секции его сотрудников на симпозиуме «Спектр инфекций у пациентов с врожденными дефектами иммунной системы» представлены инфекции иммунной системы у детей и показаны спектр и клинические проявления инфекционных болезней у детей с врожденными дефектами иммунной системы — первичными иммунодефицитами — дифференцировано в зависимости от варианта иммунных нарушений. Представлена современная классификация первичных иммунодефицитов и наиболее часто встречающиеся формы при инфекционных болезнях у детей. Показана высокая эффективность новой лекарственной формы иммуноглобулина для подкожного введения «Кьютаквиг».

Особенностью XXII Конгресса явилось значительное количество докладов на симпозиумах, посвященных общим фундаментальным вопросам инфектологии: междисциплинарный подход к тактике ведения пациентов с инфекционной патологией (профессора О.В. Калюжин, Е.В. Мелехина, Д.В. Усенко); риски нутритивных нарушений и нутритивная поддержка в профилактике и диетотерапии инфекционных болезней у детей (академик РАН А.В. Горелов, профессор Т.Н. Сорвачева); микробиота и пробиотики в клинической практике; инфекции иммунной системы; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в практике инфекциониста; новые и возвращающиеся инфекции; инфекционные болезни у детей в мегаполисе: риски, угрозы, противодействие; аутовоспалительные заболевания в практике врача-инфекциониста. Чрезвычайно важным для клинической практики были доклады по организационным вопросам, в частности, роль телемедицины в повышении качества оказания медицинской помощи детям с заболеваниями в РФ.

Наибольшее число симпозиумов было посвящено острым респираторным инфекциям: ко-инфекции COVID-19 и гриппу с акцентом на особенности течения у детей (академик РАН А.В. Горелов, профессор В.Н. Тимченко); COVID-19 у новорожденных; COVID-19 как триггер реактивации герпесвирусов; мультисистемный воспалительный синдром в постковидном периоде; COVID-19-ассоциированная коагулопатия. Представлена характеристика эпидсезона гриппа и ОРВИ 2023–2024 г., проблемы и решения; представлены принципы рациональной этиопатогенетической терапии ОРВИ у детей, оценка эффективности рекомбинантных интерферонов по цитокиновому статусу; роль вирусов в развитии респираторных аллергозов, включая бронхиальную астму; охарактеризован Overlap-синдром STEC-HUS при ОРВИ.

На симпозиумах «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей» (профессора В.А. Петров, И.Г. Ситников и др.) дана оценка эпидсезона гриппа и ОРВИ 2023–2024 г., выявлены основные проблемы и пути решения; рассмотрена динамика пандемий с «испанки» 1918 года и современные возможности эффективного лечения гриппа и снижения риска осложнений; обсуждена проблема мультисистемного воспалительного синдрома в постковидный период; проблема рекуррентных инфекций у детей; определена связь ОРИ и функциональных расстройств органов пищеварения; представлено современное течение скарлатины, парвовирусной инфекции.

Значительный удельный вес заняли сообщения по острым кишечным инфекциям, в частности, была рассмотрена системная проблема «Нутритивная поддержка в профилактике и диетотерапии инфекций у детей» (академик РАН А.В. Горелов). Весьма значимыми были следующие доклады: иммунопрофилактика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста (доцент А.Ю. Ртищев); ротавирусные вакцины в практике педиатра и международный опыт их применения (профессор Е.Р. Мескина); постинфекционные нарушения кишечника у детей; современные возможности коррекции *C. difficile*-инфекции; ботулизм (профессор В.Н. Никифоров). На симпозиуме «Междисциплинарный подход к тактике ведения пациентов с инфекционной патологией» (под председательством профессоров Д.В. Усенко и Е.В. Мелехиной) представлены современные позиции по роли микробиоты и потенциале пробиотиков в клинической практике. На симпозиуме «Дифференциальная диагностика лихорадки» были рассмотрены вопросы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в практике инфекциониста и педиатра, критерии диагностики и тактика терапии; аутовоспалительные болезни.

На ряде симпозиумов, в т.ч. «Инфекционные болезни у детей в мегаполисе: риски, угрозы, противодействие» (председатель — заслуженный врач России профессор Л.Н. Мазанкова), обсуждены системные проблемы детских инфекций.

Чрезвычайную актуальность имели симпозиумы по актуальным вопросам клиники, диагностики, профилактики управляемых инфекций, включая коклюш у детей: современные вызовы и проблемы микст-инфекций с риновирусной, респираторно-синцитиальной инфекциями; особенности у детей старшего возраста; формирование гуморального и клеточного иммунитета; трудности диагностики; современные аспекты вакцинопрофилактики, современные клинико-диагностические аспекты кори у детей,

менингококковая инфекция, риски ее неблагоприятного течения и современные подходы к профилактике.

Традиционно большое количество симпозиумов было посвящено современным вопросам вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей (член-корреспондент РАН профессор М.П. Костинов, к.м.н., доцент А.Ю. Ртищев), определены основные направления и пути решения проблем, в т.ч. рассмотрены вопросы оптимизации вакцинации детей, реалии и перспективы использования комбинированных вакцин; применение квадριвалентных гриппозных вакцин при профилактике респираторных инфекций; вакцинация против гриппа в период эпидемии гриппа и пандемии COVID-19; особенности поствакцинального иммунитета после перенесенной коревой инфекции у детей; состояние иммунитета к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и ветряной оспе у подростков 13–14 лет; уровень иммунитета к гепатиту В у подростков и лиц молодого возраста, ревакцинация против гепатита В; факторы, влияющие на отношение родителей к вакцинопрофилактике. Среди докладов особую значимость имели симпозиумы: «Оптимизация вакцинации детей», «Современные проблемы вакцинопрофилактики: направления и решения», «Актуальные вопросы профилактики управляемых инфекций», «Иммунопрофилактика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста».

Большую актуальность имели симпозиумы по проблемам вирусных гепатитов (профессора В.Ф. Баликин, С.Б. Чуелов, Л.Г. Горячева, В.А. Грешнякова, М.М. Котович и др.), особенно хронического гепатита С (ХГС). Были представлены эпидемиологические особенности вирусных гепатитов С и В на современном этапе. Ряд сообщений были посвящены новому направлению — лечению противовирусными препаратами прямого действия ХГС у детей с 3-летнего возраста и подростков. Представлены данные об информированности медицинских работников о гепатите С как факторе стигматизации. Актуализирована новая проблема — TORCH-ассоциированные гепатиты у детей раннего возраста.

Современные проблемы нейроинфекций у детей были представлены в ряде симпозиумов (профессора Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц). В связи с началом эпидемического подъема менингококковой инфекции ряд сообщений был посвящен проблеме: «Менингококковая инфекция — риски неблагоприятного течения и современные подходы к профилактике». Большой практический интерес вызвали доклады по клещевым нейроинфекциям у детей; по сравнительному анализу отечественных и международных рекомендаций по диагностике и лечению энцефалитов у детей (д.м.н. Е.Ю. Скрипченко); полиморфизму клинических проявлений инфекционных заболеваний периферической нервной системы у детей и подходам к их ведению; нейроинфекциям и иммунодефицитам у детей; представлен новый тренд в диагностике нейроинфекций — мультипараметрическая МРТ и новые возможности ультразвуковой диагностики нейроинфекций у детей.

Особый интерес вызвал симпозиум, посвященный современным проблемам ВИЧ-инфекции (профессора Ю.Ф. Влацкая, М.М. Серебряков). Представлены показатели заболеваемости ВИЧ-инфекции в Российской Федерации; освещены актуальные проблемы ВИЧ-инфекции у беременных; вопросы профилактики перинатальной передачи ВИЧ во время беременности и родов; ВИЧ-инфекции у ново-

рожденных; ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни; сопутствующих системных заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей и подростков.

Ряд симпозиумов был посвящен актуальным вопросам туберкулеза у детей и подростков (профессора М.Ф. Губкина, А.А. Старшинова, В.А. Аксенова, Н.И. Клевно). Представлены показатели заболеваемости туберкулезом у детей в России; влияние пандемии COVID-19 на туберкулез детского населения в мире и в Республике Беларусь; врожденный туберкулез на современном этапе; современные методы иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей и интерпретация иммунологических проб; опыт применения новых противотуберкулезных препаратов у детей; эффективность лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя; туберкулез у детей с инвалидностью: проблемы и пути их решения; гепатотоксические реакции на противотуберкулезную терапию у детей; современная диагностика туберкулеза у детей; междисциплинарные вопросы вакцинопрофилактики туберкулеза у детей.

Большой резонанс у практических врачей вызвали симпозиумы «Медицина путешествий — междисциплинарное направление современной медицины. Болезни путешествующих детей» (профессора А.А. Еровиченков, Н.Ю. Пшеничная, доцент Н.Н. Зверева) и, особенно, симпозиум «Спектр инфекций у пациентов с врожденными дефектами иммунной системы», на котором были представлены БЦЖ-инфекция, атипичные микобактериозы, аспергиллез у иммунокомпрометированных пациентов; алгоритм диагностики инвазивных микозов и КТ-семиотика грибковых осложнений при врожденных дефектах иммунной системы у детей.

Среди докладов по актуальным проблемам инфекционной патологии у детей большой интерес вызвали сообщения: клинко-эпидемиологическая характеристика скарлатины у детей в последние годы; поражения сердца при инфекционных болезнях у детей (аутоиммунное повреждение сердца при хроническом тонзиллите; инфекционно-воспалительные заболевания сердца; кардиологические и гематологические нарушения у детей с ВИЧ-инфекцией). Ряд сообщений были посвящены энтеровирусным инфекциям.

XXII Конгресс детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», посвященный 85-летию академика РАН Василия Федоровича Учайкина, завершился награждением победителей Конкурса молодых ученых с вручением дипломов и ценных подарков.

Заявка на проведение в рамках Конгресса сообщений-лекций по повышению квалификации врачей одобрена Комиссией по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для Непрерывного медицинского образования (НМО) установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения РФ. Участникам присваивалось 12 баллов (кредитов). По итогам участия в Конгрессе 462 человека получили сертификаты НМО.

Проведение XXII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», посвященный 85-летию академика Василия Федоровича Учай-

кина, под эгидой Ассоциации педиатров-инфекционистов способствовало профессиональной консолидации, укреплению и развитию профессиональных связей между специалистами по лечению и профилактике инфекционных болезней в целях содействия развитию отечественной научной и практической инфектологии и вакцинологии.

После обсуждения широкого круга вопросов инфекционной патологии у детей XXII Конгресс педиатров-инфекционистов России вносит следующие предложения:

- Ежегодно проводить Конгресс педиатров-инфекционистов России с обсуждением наиболее актуальных вопросов инфекционной патологии у детей.

- Считать, что решение многих проблем инфекционной патологии у детей связано с вакцинопрофилактикой. Необходимо способствовать прогрессу методологии вакцинопрофилактики и активному внедрению в практику здравоохранения новых совершенных вакцин.

- Активизировать работу по охвату профилактическими прививками коклюша (у подростков и взрослых лиц групп риска), кори, краснухи, гриппа (квадривалентными вакцинами) и новыми вакцинами против гепатита В.

- В рамках юридических оснований вакцинопрофилактики в РФ развивать негосударственную вакцинацию.

- Поддерживать программы МЗ РФ по профилактике вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду. Повышать квалификацию врачей акушеров-гинекологов, педиатров, средних медицинских работников по вопросам профилактики, диагностики и лечения ВИЧ/СПИДа.

- Считать приоритетными для углубленных научно-практических исследований следующие направления:

- принципы организации медицинской помощи детям с инфекционной патологией;

- создание новых медицинских технологий в области диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний;

- обоснование внедрения в практику новых лекарственных средств, диагностических препаратов и тест-систем, новой медицинской техники и изделий медицинского назначения;

- совершенствование работы лабораторной диагностики инфекций, повышающей диагностическую ценность и достоверность результатов;

- развитие приоритетов фтизиатрической науки и практики в современных социально-экономических условиях.

- поддержка и развитие программы МЗ РФ в рамках гуманитарной миссии «Круг добра» по лечению детей с хроническим гепатитом С в возрасте 3 лет и старше противовирусными препаратами прямого действия.

- совершенствование работы Телемедицинских консультаций по медицинской помощи (реанимационной, экстренной, плановой, паллиативной) детям с инфекционными болезнями.

Для повышения качества диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней у детей, снижения лечебно-диагностических ошибок в детской инфектологии обращаемся к Министерству здравоохранения Российской Федерации с просьбой о необходимости восстановления прохождения клинической ординатуры по инфекционным болезням на кафедрах детских инфекционных болезней медицинских вузов.

Памяти Новокшонова Алексея Аммосовича



27 января 2024 года ушел из жизни кандидат медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова Новокшонов Алексей Аммосович.

Алексей Аммосович родился в 1938 г. в Уржумском районе Кировской области. После окончания Уржумского медицинского училища в 1956 г. проходил срочную воинскую службу, где был санинструктором. В 1967 г. окончил педиатрический факультет 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова по специальности «Педиатрия», затем обучался в клинической ординатуре в 1967—1969 г. и в аспирантуре на кафедре детских инфекций 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Начиная с клинической ординатуры, вся дальнейшая научно-педагогическая и врачебная деятельность Новокшонова А.А. была связана с родной кафедрой детских инфекций. В 1973 году Алексей Аммосович Новокшонов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническое значение нарушений кислотно-щелочного равновесия и водно-электролитного обмена при вирусном гепатите у детей». В 1982 году ему было присвоено ученое звание «доцента», а с 2001 года Новокшонов А. А. переведен на должность профессора кафедры инфекционных болезней у детей, где проработал до 2017 г.

Алексей Аммосович прожил интересную и плодотворную жизнь. Возглавлял работу советского госпиталя в странах Африки, неоднократно выезжал на различные вспышки инфекционных заболеваний в разные регионы нашей страны.

Основными направлениями его научных интересов были проблемы острых кишечных инфекций у детей, разработка и внедрение в практику рациональных методов их этиотропной и патогенетической терапии. Под руководством Алексея Аммосовича Новокшонова разработана и внедрена в клиническую практику классификация и критерии диагностики кишечных инфекций по типу диареи, позволяющие строить стартовую терапию еще до получения результатов лабораторных исследований, а также внедрены методы микробиоценозсберегающей терапии кишечных инфекций с использованием энтеросорбентов и пробиотиков.

Для нас, его коллег и учеников, Новокшонов А. А. был примером настоящего врача и ученого, он — автор более 220 научных работ, множества учебно-методических пособий для преподавателей и студентов, глав в монографиях, в т.ч. Руководстве для врачей «Вакцинопрофилактика», 2001; Руководстве для врачей «Иммунология» 2011 и др. Алексей Аммосович Новокшонов — автор ряда лекций и методических пособий для студентов, интернов, ординаторов и врачей по этиологии, клиническим особенностям, диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей, благодаря которым выучилось и сформировалось не одно поколение врачей — педиатров, инфекционистов. Эти лекции и научно-методические пособия Новокшонова А. А. до сих пор составляют «золотой» фонд кафедры инфекционных болезней у детей.

Алексей Аммосович на протяжении 45 лет успешно сочетал научно-педагогическую работу с лечебной. Всегда пользовался безграничным уважением и любовью в коллективе кафедры, среди студентов, врачей и медперсонала ДГКБ №9. Постоянно консультировал тяжелых больных на базе ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. Алексей Аммосович очень много времени, своих знаний, сил и частицу души отдавал работе с ординаторами, аспирантами, молодыми преподавателями и врачами, руководил научно-исследовательской работой студентов.

Долгое время был членом комитета МИБП МЗ РФ, являлся научным редактором нашего журнала «Детские инфекции». Награжден медалями «Ветеран Труда» и «850-летие Москвы», знаком «Отличник здравоохранения».

Алексей Аммосович обладал удивительным обаянием, доброжелательностью и порядочностью, общение с ним было для коллег бесценной школой.

Светлая память о нем всегда будет в сердцах его коллег и учеников.