

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. Новоостاپовская, д. 10.

Подписано в печать 12.06.2024 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© Ассоциация педиатров-инфекционистов

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Скрипченко Е. Ю., Петров И. Б., Астапова А. В., Климкин А. В., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Голева О. В., Марченко Н. В., Голубева А. В., Вербенко П. С. Ветряная оспа и ее осложнения у детей в современных условиях	5
Мартынова Г. П., Злобин Д. В., Строганова М. А., Андреева А. А., Карасев А. В., Лалетина С. С. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусных менингитов у детей в период сезонного подъема заболеваемости 2023 года	10
Дягилева А. Ю., Солодовникова О. Н., Пылаева С. К., Киселева К. А., Еровиченков А. А., Трошанский Д. В., Тюрин И. Н., Проценко Д. Н., Шамшева О. В. Клинико-эпидемиологический анализ кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре, опыт использования шкалы PEWS	17
Дашичев К. В., Олендарь Н. В., Ситникова Е. П., Успенская Т. Л., Кулибина О. В. Клинические и патогенетические аспекты дисфункции симпатoadреналовых систем недоношенных новорожденных детей	22
Шамансурова Э. А., Костинов М. П. Серотиповый спектр <i>S. pneumoniae</i> у детей после внедрения пневмококковой вакцины в Узбекистане	27

Обзор литературы

Хижак Я. Р., Саркисян Е. А., Комарова А. А., Миронова В. А., Журавлева И. В., Саркисян М. А., Шумилов П. В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы	31
--	----

Случай из практики

Думова С. В., Кузьмина И. О., Чугунова О. Л., Жогин С. И., Лычагина Д. В., Ни О. Г., Воронов В. В., Ханмагомедова А. А., Ворона Л. Д., Саркисян Е. А., Шумилов П. В. Случай раннего неонатального сепсиса, вызванного возбудителем <i>Streptococcus pneumoniae</i>	39
Колганова Н. И., Овсянников Д. Ю., Анджель А. Е., Бирюкова М. В., Гитинов Ш. А., Горев В. В., Дегтярева Е. А., Деева Е. В., Жданова О. И., Карпенко М. А., Кессель А. Е., Носов С. А., Павлова Е. С., Шейко С. Н., Шолтояну А. В. Внелегочные проявления инфекции, вызванной <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , у детей.	45
Попова О. П., Бунин С. В., Швецова Ю. В., Трушакова С. В., Прохоренко А. А., Краснослободцев К. Г. Сочетанное течение тяжелой формы коклюша с риновирусной инфекцией и COVID-19 у ребёнка раннего возраста	52
Сайфуллин Р. Ф., Абдиева К. Е., Разумейкина А. В., Золотарева А. П., Иванова О. А. Клинический случай инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, осложненного аутоиммунной гемолитической анемией	55
Хохлова А. П., Комарова А. А., Саркисян Е. А., Журавлева И. В., Миронова В. А., Зизюкина К. С., Жиркова Ю. В., Макарова Л. М., Овсянникова М. А., Белая А. Л., Шумилов П. В. Клинический случай раннего врожденного сифилиса	61
Улуханова Л. У., Ибрагимова П. М., Ниналалов М. А., Карнаева Н. С. Семейная вспышка эпидемического паротита: клиническое наблюдение	69



CHILDREN'S INFECTIONS

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002, THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

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

EDITORIAL BOARD

D. Averbuch — MD, Jerusalem, Israel
V. A. Anokhin — MD, Professor, Kazan
V. F. Balikin — MD, Professor, Ivanovo
R. Kh. Begaydarova — MD, Professor, Karaganda, Kazakhstan
B. M. Blokhin — MD, Professor, Moscow
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel
S. G. Gorbunov — MD, Professor, Moscow
A. V. Gorelov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
E. A. Degtyareva — MD, Professor, Moscow
L. I. Ilienkov — MD, Professor, Moscow
O. K. Kiselevich — PhD, Associate Professor, Moscow
O. V. Kladova — MD, Professor, Moscow
A. A. Korsunskiy — MD, Professor, Moscow
M. P. Kostinov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
L. V. Kramar — MD, Professor, Volgograd
V. V. Krasnov — MD, Professor, Nizhny Novgorod
L. A. Lityaeva — MD, Professor, Orenburg
Y. V. Lobzin — Academician of RAS, MD, Professor, St.-Peterburg
L. N. Mazankova — MD, Professor, Moscow
G. P. Martynova — MD, Professor, Krasnoyarsk

V. A. Matveev — MD, Professor, Vitebsk, Belarus
E. V. Mikhailova — MD, Professor, Saratov
O. V. Molochkova — PhD, Associate Professor, Moscow
V. P. Molochniy — MD, Professor, Khabarovsk
D. Yu. Ovsyannikov — MD, Professor, Moscow
V. A. Petrov — MD, Professor, Moscow
N. V. Polunina — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
I. V. Polesko — MD, Professor, Moscow
M. S. Savenkova — MD, Professor, Moscow
I. G. Sitnikov — MD, Professor, Yaroslavl
E. M. Simovanyan — MD, Professor, Rostov-on-Don
N. V. Scripchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
V. N. Timchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
L. N. Tychiev — MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan
V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
V. F. Uchaikin — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
G. A. Harchenko — MD, Professor, Astrakhan
T. A. Chebotareva — MD, Professor, Moscow
O. L. Chugunova — MD, Professor, Moscow
O. V. Shamsheva — MD, Professor, Moscow

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

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

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

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

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

Signed in print 12.06.2024

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Skipchenko E. Yu., Petrov I. B., Astapova A. V., Klimkin A. V., Skipchenko N. V., Ivanova G. P., Goleva O. V., Marchenko N. V., Golubeva A. V., Verbenko P. S. Chickenpox and complications in children in modern conditions	5
Martynova G. P., Zlobin D. V., Stroganova M. A., Andreeva A. A., Karasev A. V.2, Laletina S. S. Clinical and epidemiological features of enteroviral meningitis in children during the seasonal increase in incidence in 2023	10
Dyagileva A. Y., Solodovnikova O. N., Pylaeva S. K., Kiseleva K. A., Eroichenkov A. A., Troshchansky D. V., Tyurin I. N., Protsenko D. N., Shamsheva O. V. Clinical and epidemiological analysis of intestinal infections in a children's infectious diseases hospital, experience in using the PEWS scale	17
Dashichev K. V., Olendar N. V., Sitnikova E. P., Uspenskaya T. L., Kulibina O. V. Developmental morphological characteristics of sympathetic ganglia in premature infants	22
Shamansurova E. A., Kostinov M. P. Serotype spectrum of S. pneumoniae in children after the introduction of pneumococcal vaccine in Uzbekistan	27

REVIEW OF THE LITERATURE

Khizhak Ya. R., Sarkisyan H. A., Komarova A. A., Mironova V. A., Zhuravleva I. V., Sarkisyan M. A., Shumilov P. V. Congenital cytomegalovirus infection: new answers to old problems	31
---	----

CASE REPORT

Dumova S. V., Kuzmina I. O., Chugunova O. L., Zhogin S. I., Lychagina D. V., Ni O. G., Khanmagomedova A. A., Vorona L. D., Sarkisyan E. A., Shumilov P. V. A case of early neonatal sepsis caused by Streptococcus pneumoniae	39
Kolganova N. I., Ovsyannikov D. Yu., Angel A. E., Biryukova M. V., Gitinov Sh. A., Gorev V. V., Degtyareva E. A., Deeva E. V., Kessel A. E., Zhdanova O. I., Karpenko M. A., Nosov S. A., Pavlova E. S., Sheiko S. N., Sholtoyanu A. V. Extrapulmonary manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection in children	45
Popova O. P., Bunin S. V., Shvetsova Yu. V., Trushakov S. V., Prokhorenko A. A., Krasnoslobodtsev K. G. Combined course of severe whooping cough with rhinovirus infection and COVID-19 in an early child	52
Sayfullin R. F., Abdieva K. E., Razumeykina A. V., Zolotareva A. P., Ivanova O. A. A case of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus complicated by autoimmune hemolytic anemia	55
Khokhlova A. P., Komarova A. A., Sarkisyan H. A., Zhuravleva I. V., Mironova V. A., Zizyukina K. S., Zhirkova Y. V., Makarova L. M., Ovsyannikova M. A., Belaya A. L., Shumilov P. V. A clinical case of early congenital syphilis	61
Ulukhanova L. U., Ibrahimova P. M., Ninalalov M. A., Karnaeva N. S. A family outbreak of mumps: clinical observation	69



Ветряная оспа и ее осложнения у детей в современных условиях

СКРИПЧЕНКО Е. Ю.^{1,2}, ПЕТРОВ И. Б.¹, АСТАПОВА А. В.¹, КЛИМКИН А. В.¹, СКРИПЧЕНКО Н. В.^{1,2},
ИВАНОВА Г. П.¹, ГОЛЕВА О. В.¹, МАРЧЕНКО Н. В.¹, ГОЛУБЕВА А. В.^{1,2}, ВЕРБЕНКО П. С.²

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлена характеристика клинических проявлений инфекции, вызванной вирусом варицелла зостер у детей. Приведены сведения об осложнениях ветряной оспы, более подробно описываются поражения нервной системы в остром периоде ветряной оспы и в периоде поздней реконвалесценции. Представлены сведения о возможных факторах, способствующих развитию осложнений ветряной оспы и персистенции вируса в организме человека после первичной инфекции.

Ключевые слова: ветряная оспа, генетика вируса, дети, патогенез, неврологические осложнения

Chickenpox and complications in children in modern conditions

Skripchenko E. Yu.^{1,2}, Petrov I. B.¹, Astapova A. V.¹, Klimkin A. V.¹, Skripchenko N. V.^{1,2},
Ivanova G. P.¹, Goleva O. V.¹, Marchenko N. V.¹, Golubeva A. V.^{1,2}, Verbenko P. S.²

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

In the article, we characterize clinical manifestations of varicella-zoster infection in children. The observation of complications of acute period and period of late reconvalescence of chicken-pox is given. We give description of possible factors, which lead to complicated case of acute varicella zoster infection and further virus persistence with neurological damage.

Keywords: chicken pox, children, virus genetics, pathogenesis, neurological complications

Для цитирования: Скрипченко Е.Ю., Петров И.Б., Астапова А.В., Климин А.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Голева О.В., Марченко Н.В., Голубева А.В., Вербенко П.С. Ветряная оспа и ее осложнения у детей в современных условиях. Детские инфекции. 2024; 23(2):5-9.
doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-5-9

For citations: Skripchenko E.Yu., Petrov I.B., Astapova A. V., Klimkin A. V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Goleva O.V., Marchenko N.V., Golubeva A. V., Verbenko P.S. Chickenpox and complications in children in modern conditions. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):5-9.
doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-5-9

Информация об авторах:

Скрипченко Елена Юрьевна (Skripchenko E.), д.м.н., доцент, заведующая научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДП, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; wwave@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Петров Игорь Борисович (Petrov I.), очный аспирант научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА; ibp.pro@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2600-9287>

Астапова Анна Владимировна (Astapova A.), к.м.н., научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА; anna-syrovcev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4153-4319>

Климин Андрей Васильевич (Klimkin A.), к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА; klinkinpark@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>
Скрипченко Наталья Викторовна (Skripchenko N.), д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Иванова Галина Петровна (Ivanova G.), д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА; ivanovagp@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-1496-8576>

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

Марченко Наталья Викторовна (Marchenko N.), д.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА; gm2006@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2684-9980>

Голубева Алина Владимировна (Golubeva A.), лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА; клинический ординатор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДП, СПбГПМУ; doc.golubevaav@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3449-3080>

Вербенко Полина Сергеевна (Verbenko P.), клинический ординатор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДП, СПбГПМУ; lotospoliv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2128-0737>

На протяжении последних десятилетий ветряная оспа остается одной из самых частых инфекций у детей. Так, по данным Роспотребнадзора РФ, в 2022 году показатель заболеваемости возрос на 24% по сравнению с 2021 годом, зарегистрировано 5 летальных случаев среди детей [1, 2]. В 2022 году на долю детей пришлось 95,6% случаев заболевания, в возрастной структуре обращало

на себя внимание преобладание детей 1—6 лет — 68,7% случаев (из них 57,5% среди детей 3—6 лет, что составило 4,8 тыс. на 100 тыс. детей данного возраста, а среди детей 1—2 лет — более 2,3 тысяч на 100 тыс. детей указанного возрастного диапазона) [2, 3, 4]. Экономический ущерб от ветряной оспы уже многие годы занимает второе место и в 2022 году составил более 29 миллионов рублей и связан

он не только с увеличением числа случаев тяжелого течения заболевания, но и развитием осложнений. В последнее десятилетие крайне тревожной остается ситуация по уровню заболеваемости ветряной оспой среди детей разного возраста [2, 3].

Наряду с выявлением первичных иммунодефицитов у детей, которые могут обуславливать осложненное и атипичное течение инфекционных заболеваний, перспективным является изучение генетических особенностей вирусов, которые могут также этому способствовать. Развитие осложнений часто объясняют особенностями этого вируса, отличающими его от других представителей семейства альфа-герпесвирусов, а именно короткий цикл репродукции и высокий цитопатический эффект в клетках нервной ткани, что способствует персистенции данного инфекционного агента и последующей репликации дефектных штаммов с низкой иммуногенностью, которые могут реактивироваться в ситуации выраженной иммуносупрессии [5, 6, 7, 8].

До сих пор продолжается поиск предикторов осложненного течения инфекций, вызванных вирусом варицелла зостер. Исследования в области генетики вирусов позволили выявить 8 геновариантов самого вируса варицелла зостер, помимо спонтанно приобретаемых мутаций, возникающих в организме при взаимодействии с рецепторным аппаратом клетки хозяина. В ходе изучения генома вируса, было установлено, что наличие гена gE стойко ассоциировано с поражением нервной ткани головного мозга [6]. Причем, особенностью антительного ответа при инфицировании указанным геновариантом вируса варицелла зостер является формирование большого пула вируснейтрализующих антител именно к гену gE. Геновариант вируса варицелла зостер с наличием гена gB обуславливает повышенную способность вируса к внутриклеточной персистенции (антитела к данному гену, обладающие вируснейтрализующими свойствами, редко обнаруживаются в крови). В зависимости от того, циркулирует ли вирус варицелла зостер в крови или персистирует внутриклеточно, в инициации иммунного ответа принимают участие разные вирусные белки: ORF4 или ORF63. Типичными находками в случае внутриклеточного нахождения инфекционного агента являются транскрипты ORF4, 21, 29, 62, 63, 66. Метод ПЦР-РВ латентно инфицированных ганглиев, в частности тройничного нерва, позволил выявить наличие транскриптов вирусных генов, транслируемых с ORF11, 41, 43, 57, 68. Приобретенные в ходе эволюции мутации вируса варицелла зостер позволяют избежать быстрой нейтрализации вируса в организме хозяина [8, 9, 10, 11]. Так, наличие мутантного штамма VZV-MSP, с отсутствующим В-клеточным эпитопом в гене gE делает невозможным запуск процессов комплемент-зависимой нейтрализации и антитело-зависимой цитотоксичности [6, 11, 12, 13, 14]. Однако, несмотря на результаты генетических исследований, до сих пор нет однозначного ответа об особенностях течения заболевания, вызванного разными генотипами вируса варицелла зостер. Авторы имеют собственный опыт ведения детей с поражениями нервной системы, которые развивались как в острый период ветряной оспы, так и в результате реактивации вируса. Сведения об осложнениях опоясывающего лишая встречаются как в работах отечественных, так и зарубежных авторов. Доказано, что в результате иммуносупрессии

происходит реактивация вируса варицелла зостер и развивается опоясывающий лишай, типичным клиническим проявлением которого является пузырьковые высыпания на теле по ходу нервных стволов. Тем не менее, неврологическая симптоматика может появляться спустя 7 дней и позднее от регресса сыпи и как правило представлена энцефалитом, полинейропатиями [6, 15].

Цель работы: охарактеризовать течение ветряной оспы у детей в современных условиях, выявить особенности неврологических осложнений и провести анализ возможных предпосылок к их развитию.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением за период 2017–2023 г. находились 500 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных с различными проявлениями инфекции, вызванными вирусом варицелла зостер (ветряная оспа при первичном инфицировании; опоясывающий герпес — при реактивации вируса). Все пациенты осматривались врачом-инфекционистом в динамике, при необходимости профильными специалистами. Диагноз ветряной оспы, опоясывающего лишая устанавливался клинически, а в диагностически сложных случаях подтверждался результатами комплексного вирусологического и серологического обследования (методами ПЦР, ИФА исследовали кровь, цереброспинальную жидкость, отделяемое из везикул, при подозрении на неврологические осложнения — на вирус простого герпеса, вирус варицелла зостер, вирус герпеса человека 6 типа, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, энтеровирусы, боррелии, вирус клещевого энцефалита), в качестве экспертного метода подтверждения этиологии заболевания при наличии неврологической симптоматики использовали иммуноцитохимию и исследование интратекального синтеза IgG к вирусу варицелла зостер. По показаниям назначалось инструментальное обследование: структурная магнитно-резонансная томография (МРТ), мультипараметрическая МРТ (включавшее МР-спектроскопию, МР-трактографию), электроэнцефалография (ЭЭГ), мультимодальные вызванные потенциалы (ВП), диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), электронейромиография (ЭНМГ).

Результаты и их обсуждение

При анализе клинических проявлений ветряной оспы, протекавшей без осложнений ($n = 200$, 40%), у детей разных возрастных групп наблюдалось преобладание среднетяжелой формы заболевания (74% случаев, $n = 148$). В 10% случаев развивалась тяжелая форма инфекции. Отмечалась корреляция между числом элементов сыпи и длительностью периода высыпаний. Так, легкая форма ветряной оспы (16% наблюдений, $n = 32$) характеризовалась длительностью периода высыпаний до 5 суток (81% случаев) и единичными элементами на коже (75% наблюдений) без тенденции к определенной локализации. При этом максимальное повышение температуры тела составляло $37,5^{\circ}\text{C}$ (38% пациентов), а у 58% пациентов — $38,5^{\circ}\text{C}$ и сохранялось не более 1 суток. Симптомы интоксикации были умеренно выражены у четверти пациентов (29% случаев), в остальных случаях отсутствовали.

Среднетяжелая форма ВО ($n = 148$, 74% случаев) также характеризовалась коротким периодом высыпаний до

5–6 суток (77% наблюдений) без тенденции к определенной локализации элементов сыпи. У 36% пациентов сыпь была представлена единичными элементами, в 35% случаев — обильная, а в 29% — обильная), а интоксикационный синдром был выражен умеренно у 96% пациентов. В единичных случаях (5%) отмечался регионарный лимфаденит. Значения гипертермии до 37,5°C и 37,6°C—39°C наблюдались с одинаковой частотой. В 50% случаев лихорадка сохранялась не более 3 суток.

Тяжелая форма неосложненной ветряной оспы ($n = 20$, 10%) в 68% наблюдений характеризовалась удлинением периода высыпаний — 7–8 суток. При этом сыпь была преимущественно обильной. Большое количество элементов сыпи наблюдалось у 43% детей, появление которой в 56% наблюдений сопровождалось лихорадкой более 38,5°C, выраженными симптомами интоксикации и в 40% случаев регионарным лимфаденитом. Особенностью данной формы ветряной оспы явилась длительность синдрома лихорадки — 4–5 суток у 74% пациентов.

Осложненное течение инфекции, вызванной вирусом варицелла зостер наблюдалось у 300 детей (60%), в 93% случаев у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой ветряной оспы.

В структуре всех осложнений ветряной оспы наиболее часто встречались осложнения со стороны слизистых и кожи (67%; с преобладанием поражений кожи — 72%) и нервной системы (49,3%, $n = 146$). У одного ребенка раннего возраста, переносившего ветряную оспу, со 2-х суток заболевания отмечалось присоединение стрептококковой инфекции с развитием фасциита бедра, что в течение последующих суток привело к генерализации бактериальной инфекции, развитию сепсиса и гибели ребенка на 4-й день болезни в связи с поздним обращением за медицинской помощью [15]. В редких случаях при ветряной оспе отмечалось поражение органов зрения и слуха (12%), органов дыхательной системы (7%), коагуляторные нарушения (8%), органов лимфатической системы (2%), опорно-двигательной системы (2%), органов мочеполовой системы (2%), органов эндокринной системы (1%).

Неврологические поражения острого периода ветряной оспы были представлены в 92% ($n = 135$) наблюдений ветряночным энцефалитом, в 5,3% случаях ($n = 8$) менингоэнцефалитом, в 1 случае острым диссеминированным энцефаломиелитом (0,6%).

Острое течение ветряночных энцефалитов ($n = 76$, 55%) преобладало вне зависимости от возраста и формы заболевания. Было установлено, что у 56,5% пациентов ($n = 43$) ветряночный энцефалит протекал с преимущественным поражением мозжечка (церебеллярная форма), что также подтверждалось выявлением очагов измененного сигнала на МРТ головного мозга в ножках и полушариях мозжечка у 98% пациентов, а у 2% — в полушариях головного мозга, и мозжечка. Остальные случаи ветряночного энцефалита ($n = 33$, 43,5%) были представлены церебральной формой, при которой на структурной МРТ очаги визуализировались в лобных и височных долях больших полушарий. Лишь у 7% детей с типичной клиникой церебральной формы ветряночного энцефалита очаги на МРТ визуализировались как в мозжечке, так и больших полушариях. У половины пациентов с церебральной формой ветряночного энцефалита ($n = 16$) изменения на структурной

МРТ головного мозга отсутствовали, что явилось основанием для проведения мультипараметрической МРТ. В 75% наблюдений методом МР-спектроскопии был уточнен характер повреждения вещества головного мозга, что позволило скорректировать патогенетическую терапию и достичь максимально полное восстановление утраченных функций уже к моменту выписки из стационара. У 3 детей с тяжелым течением церебральной формы ветряночного энцефалита, дебютировавшего с судорожного синдрома, отмечалось формирование симптоматической эпилепсии на 1-м месяце после выписки из стационара, что потребовало назначения комбинации противоэпилептических препаратов.

Ветряночный менингоэнцефалит во всех случаях подтверждался результатами ликворограммы (выявлением протеиноррагии, повышенным цитозом), этиология заболевания в 100% случаев ($n = 8$) была подтверждена положительным ПЦР в ЦСЖ к вирусу варицелла зостер. Клинических особенностей не отмечалось. Заболевание дебютировало с общемозговой симптоматики разной степени выраженности, определялись умеренно выраженные менингеальные симптомы, которые регрессировали на фоне терапии в течение первых 2–3 суток. Резидуальные проявления у 23% реконвалесцентов были представлены церебральным синдромом.

Клинические проявления острого диссеминированного энцефаломиелита, вызванного вирусом варицелла зостер (этиология подтверждена положительными результатами исследования ЦСЖ методами ПЦР и ИФА), у подростка 15 лет характеризовались развитием мозжечковой атаксии, пирамидных нарушений, симптомов поражения черепных нервов, признаков энцефалопатии, на МРТ головного мозга визуализировались множественные крупные очаги в больших полушариях пери- и паравентрикулярно, в стволе головного мозга, все контраст-позитивные, которые регрессировали на фоне противовирусной и стероидной терапии к 14 суткам заболевания. Отмечался регресс очагов в головном мозге к моменту выписки, сохранялся легкий резидуальный неврологический дефицит, который регрессировал к 3-му месяцу с дебюта заболевания. При катamnестическом наблюдении пациента через 6 и 12 месяцев отмечалось появление новых очагов демиелинизации на МРТ головного мозга, контраст-негативных, соответствующих критериям диссеминации в пространстве. Пациенту после комплексного дообследования и исключения нейроинфекции был установлен диагноз «Демиелинизирующее заболевание ЦНС. Радиологически изолированный синдром».

У 4-х пациентов отмечалось появление неврологической симптоматики в позднем восстановительном периоде перенесенной ранее ветряной оспы (спустя 2–5 месяцев) и было ассоциировано с реактивацией персистирующего в организме пациентов вируса. Никто из пациентов не отмечал предшествовавшего появления сыпи на коже. Так у 3 детей 5–6 лет энцефалит, вызванный вирусом варицелла зостер, развивался спустя 2, 4 и 5 месяцев с момента дебюта легкой формы ветряной оспы (диагнозы были установлены клинически врачами-педиатрами по месту жительства пациентов). Клиническая симптоматика энцефалита, вызванного вирусом варицелла зостер, была представлена церебральной симптоматикой. Признаков поражения мозжечка не наблюдалось. У всех пациентов была выявлена ДНК вируса в цереброспинальной жидкости и отмечался

хороший ответ на стандартную противовирусную терапию ацикловиром.

Невропатия лицевого нерва, вызванная вирусом варицелла зостер, развилась спустя 2 месяца после перенесенной ветряной оспы у ребенка 9 лет. Этиология была подтверждена положительным результатом на интратекальный синтез IgG к вирусу варицелла зостер (имела место моноинфекция). Пациенту проводилось МРТ головного мозга для исключения церебрального поражения и электроэнцефалографическое обследование (выявлены признаки периферического поражения лицевого нерва). Пациент обратился за медицинской помощью на 3 сутки заболевания, была назначена комплексная этиопатогенетическая, противовирусная терапия, включавшая ацикловир, которая была не эффективна, была проведена коррекция терапии на валацикловир, на фоне которой уже с 3-х суток после смены терапии отмечался значительный регресс клинических проявлений. К моменту выписки из стационара сохранялась сглаженность носогубной складки. К 3-му месяцу с момента дебюта заболевания отмечалось полное восстановление утраченных функций.

При лабораторном обследовании 200 пациентов с клиникой типичной ветряной оспы, протекавшей без осложнений, обращало на себя внимание выявление у 45% детей в крови методом ИФА маркеров острой герпесвирусной инфекции (IgM), вызванной иными герпесвирусами (вирус простого герпеса 1, 2 типа — у 34% детей, вирус герпеса человека 6 типа — у 12% детей, вирус Эпштейна-Барр — у 10% пациентов).

Схожая тенденция отмечалась и в группе детей с осложненным течением заболевания ($n = 296$), в более чем половине случаев (53,7% наблюдений, $n = 159$). Результаты лабораторного обследования пациентов позволяют утверждать о роли сочетанной герпесвирусной инфекции в развитии осложнений острого периода ветряной оспы у детей. Наиболее неблагоприятными сочетаниями являлись: вирус варицелла зостер и вирус герпеса человека 6 типа, вирус варицелла зостер и вирус герпеса человека 6 типа и вирус простого герпеса 1, 2 типа, что приводило к неадекватному ответу на стартовую терапию ацикловиром и являлось основанием для смены противовирусной терапии на валацикловир. У детей с неврологической симптоматикой периода поздней реконвалесценции выявлялась исключительно моноинфекция.

Представленные результаты исследования демонстрируют высокую тропность вируса варицелла зостер к структурам нервной ткани и кожи, что может объясняться общностью происхождения из одного зародышевого листка. Согласно данным литературы, поражение нервной системы не зависит от формы ветряной оспы, и может развиваться в периоде поздней реконвалесценции, что подтверждается результатами собственного наблюдения [6, 15, 16].

Исследователи во всем мире предпринимают попытки выявить ассоциации между формой ветряной оспы, генетическими особенностями самого возбудителя и развитием поражений разных органов и систем. Публикации разных лет содержат единые сведения о неблагоприятном влиянии сочетанной герпесвирусной инфекции на течение нейроинфекционного процесса, сопровождающегося клиникой ветряной оспы. Однако, по результатам нашего исследования статистически значимой разницы между наличием сочетан-

ной герпесвирусной инфекции и формой течения ветряной оспы не отмечено. Тем не менее, при внутригрупповом сравнении, обращал на себя внимание больший процент обнаружения сочетанной герпесвирусной инфекции у детей с неврологическими осложнениями острого периода ветряной оспы.

Известна роль герпесвирусов в развитии демиелинизирующих заболеваний, особенно при поздно диагностированной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. В ходе наблюдения авторы отметили, что вирус варицелла зостер также может являться триггером развития демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей, что обуславливает необходимость длительного динамического наблюдения реконвалесцентов, особенно при длительном сохранении резидуальных последствий инфекции [17].

Согласно данным литературы, развитие невропатии лицевого нерва чаще иных герпесвирусов ассоциировано с персистенцией вируса варицелла зостер, и этот факт, с одной стороны, может объяснять лекарственную резистентность к терапии ацикловиром. Однако, наше наблюдение пациента с невропатией лицевого нерва, ассоциированное с реактивацией вируса варицелла зостер спустя 2 месяца от перенесенной ветряной оспы, показало, что лекарственная устойчивость обусловлена не только состоянием иммунной системы самого пациента, но и, возможно, свойствами самого вируса варицелла зостер, например, наличием гена gB, который ассоциирован с внутриклеточной персистенцией [9, 18, 19].

Известно, что вирус варицелла зостер подавляет синтез эндогенных интерферонов, что приводит к усилению репликации вируса, и запускает каскад иммунопатологических реакций, обуславливающих мультиорганное поражение, в том числе развитие васкулитов и васкулопатий с генерализованным поражением сосудистого русла, что будет приводить к более тяжелому поражению структур нервной системы, а в сочетании с иммуносупрессией — к неблагоприятным исходам заболевания [6]. Не исключено, что резидуальный дефицит у реконвалесцентов ветряночных энцефалитов мог быть обусловлен поражением сосудов головного мозга.

Заключение

В связи с высоким риском развития тяжелого, осложненного течения ветряной оспы у детей, в ряде случаев с неблагоприятным исходом, в мире на протяжении многих лет велись поиски прогностических маркеров развития осложненного течения ветряной оспы [5, 15, 16, 17, 19]. Продолжение генетических исследований позволит мониторировать изменения самого вируса варицелла зостер, изучать его новые свойства и устанавливать корреляцию выявленных особенностей с формой заболевания, характером его течения. Кроме того, исследования в области генетики вирусов позволят совершенствовать вакцины против ветряной оспы, на основе актуальных циркулирующих штаммов. В настоящее время, вакцинация против ветряной оспы является самым эффективным методом профилактики распространения ветряной оспы, что ведет к снижению заболеваемости, развитию осложнений и риска ранней инвалидизации детей, сокращению социально-экономических расходов, связанных с данной инфекцией.

Список литературы:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2020:299.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023:368.
3. Инфекционная заболеваемость в РФ в 2019–2020 гг. (информационный сборник). М.: ФЦГСЭН МЗ РФ. 2020:12.
4. СанПИН 3.3686-21 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая». 2021.
5. Skripchenko E.Yu., Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Goleva O.V., Bessonova T.V., Zhirkov A.A. Immunopathological and Genetic Aspects of the Pathogenesis of CNS Lesions in VZV Infection. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2023; 53(5):801–807.
6. Лавров В.Ф., Свитич О.А., Казанова А.С., Кинкулькина А.Р., Зверев В.В. Varicella zoster- вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование in vivo. *Журнал микробиологии*. 2019; 4:82–89.
7. Abe T., Sato M., Tamai M. Variable R1 region in varicella zoster virus in fulminant type of acute retinal necrosis syndrome. *Br. J. Ophthalmol*. 2020; 84:193–198.
8. Breuer J. The origin and migration of Varicella Zoster Virus strains. *J. Infect. Dis*. 2020; 221:1213–1215.
9. Cohrs R.J., Lee K.S., Beach A., Sanford B., Baird N.L., Como C., Graybill C., Jones D., Tekeste E., Ballard M., Chen X., Yalacki D., Fietze S., Jones K., Lenac Rovis T., Jonjić S., Haas J., Gilden D. Targeted genome sequencing reveals varicella-zoster virus open reading frame 12 deletion. *J. Virol*. 2017; 91(20):e01141–17.
10. Depledge D.P., Ouwendijk W.J.D., Sadaoka T., Braspenning S.E., Mori Y., Cohrs R.J., Verjans G.M.G.M., Breuer J. A spliced latency-associated VZV transcript maps antisense to the viral transactivator gene 61. *Nat. Commun*. 2018; 9(1):1167.
11. Depledge D.P., Cudini J., Kundu S., Atkinson C., Brown J.R., Haque T., Houldcroft C.J., Koay E.S., McGill F., Milne R., Whitfield T., Tang J.W., Underhill G., Bergstrom T., Norberg P., Goldstein R., Solomon T., Breuer J. High viral diversity and mixed infections in cerebral spinal fluid from cases of varicella zoster virus encephalitis. *J. Infect. Dis*. 2018; 218(10):1592–1601.
12. Harbecke R., Jensen N.J., Depledge D.P., Johnson G.R., Ashbaugh M.E., Schmid D.S., Breuer J., Levin M.J., Oxman M.N. Recurrent herpes zoster in the Shingles Prevention Study: Are second episodes caused by the same varicella-zoster virus strain? *Vaccine*. 2020; 38(2):150–157.
13. Jensen N.J., Depledge D.P., Ng T.F.F., Leung J., Quinlivan M., Radford K.W., Folster J., Tseng H.F., LaRussa P., Jacobsen S.J., Breuer J., Schmid D.S. Analysis of the reiteration regions (R1 to R5) of varicella-zoster virus. *Virology*. 2020; 546:38–50.
14. Depledge D.P., Breuer J. Varicella-zoster virus-genetics, molecular evolution and recombination. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2023; 438:1–23.
15. Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Бессонова Т.В. Патогенетические механизмы тяжелых клинических форм стрептококковой инфекции у детей. *Инфекционные болезни*. 2023; 21(3):81–94.
16. Иванов А.М., Жданов К.В., Криворучко А.Б., Кузин А.А., Ивойлов О.О. Перспективные технологии и исследования в области медицинской лабораторной диагностики. *Военно-медицинский журнал*. 2013; 334(6): 54–57.
17. Жданов К.В., Козлов К.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Сукачев В.С. Военная инфектология в системе обеспечения биологической безопасности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(4):38–50.
18. Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А. Герпесвирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 21(4):93–100.
19. Ирикова М.А., Скрипченко Е.Ю., Войтенков В.Б., Марченко Н.В., Скрипченко Н.В., Голева О.В., Петров И.Б. Клинико-этиологические особенности невралгии лицевого нерва у детей и их роль в прогнозировании исходов заболевания. *Журнал инфектологии*. 2023; 15(3):39–43.

References:

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2020:299. (In Russ.)
2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2023:368. (In Russ.)
3. Infectious diseases incidence in the Russian Federation in 2019–2020 (information collection). Moscow: FCSSSEN MoH RF. 2020:12. (In Russ.)
4. SanPin 3.3686-21 «Prevention of chickenpox and shingles». 2021. (In Russ.)
5. Skripchenko E.Yu., Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Goleva O.V., Bessonova T.V., Zhirkov A.A. Immunopathological and Genetic Aspects of the Pathogenesis of CNS Lesions in VZV Infection. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2023; 53(5):801–807.
6. Lavrov V.F., Svitich O.A., Casanova A.S., Kinkulnikina A.R., Zverev V.V. Varicella zoster — viral infection: immunity, diagnosis and in vivo modeling. *Journal of Microbiology*. 2019; 4:82–89. (In Russ.)
7. Abe T., Sato M., Tamai M. Variable R1 region in varicella zoster virus in fulminant type of acute retinal necrosis syndrome. *Br. J. Ophthalmol*. 2020; 84:193–198.
8. Breuer J. The origin and migration of Varicella Zoster Virus strains. *J. Infect. Dis*. 2020; 221:1213–1215.
9. Cohrs R.J., Lee K.S., Beach A., Sanford B., Baird N.L., Como C., Graybill C., Jones D., Tekeste E., Ballard M., Chen X., Yalacki D., Fietze S., Jones K., Lenac Rovis T., Jonjić S., Haas J., Gilden D. Targeted genome sequencing reveals varicella-zoster virus open reading frame 12 deletion. *J. Virol*. 2017; 91(20):e01141–17.
10. Depledge D.P., Ouwendijk W.J.D., Sadaoka T., Braspenning S.E., Mori Y., Cohrs R.J., Verjans G.M.G.M., Breuer J. A spliced latency-associated VZV transcript maps antisense to the viral transactivator gene 61. *Nat. Commun*. 2018; 9(1):1167.
11. Depledge D.P., Cudini J., Kundu S., Atkinson C., Brown J.R., Haque T., Houldcroft C.J., Koay E.S., McGill F., Milne R., Whitfield T., Tang J.W., Underhill G., Bergstrom T., Norberg P., Goldstein R., Solomon T., Breuer J. High viral diversity and mixed infections in cerebral spinal fluid from cases of varicella zoster virus encephalitis. *J. Infect. Dis*. 2018; 218(10):1592–1601.
12. Harbecke R., Jensen N.J., Depledge D.P., Johnson G.R., Ashbaugh M.E., Schmid D.S., Breuer J., Levin M.J., Oxman M.N. Recurrent herpes zoster in the Shingles Prevention Study: Are second episodes caused by the same varicella-zoster virus strain? *Vaccine*. 2020; 38(2):150–157.
13. Jensen N.J., Depledge D.P., Ng T.F.F., Leung J., Quinlivan M., Radford K.W., Folster J., Tseng H.F., LaRussa P., Jacobsen S.J., Breuer J., Schmid D.S. Analysis of the reiteration regions (R1 to R5) of varicella-zoster virus. *Virology*. 2020; 546:38–50.
14. Depledge D.P., Breuer J. Varicella-zoster virus-genetics, molecular evolution and recombination. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2023; 438:1–23.
15. Skripchenko N.V., Zheleznikova G.F., Alexeeva L.A., Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Bessonova T.V. Pathogenetic mechanisms of severe clinical forms of streptococcal infection in children. *Infektsionnyye Bolezni=Infectious diseases*. 2023; 21(3):81–94. (In Russ.)
16. Ivanov A.M., Zhdanov K.V., Krivoruchko A.B., Kuzin A.A., Ivoilov O.O. Promising technologies and research in the field of medical laboratory diagnostics. *Military medical journal*. 2013; 334(6):54–57. (In Russ.)
17. Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I., Sukachev V.S. Military infectology in the biological safety system. *Voyenno-meditsinskiy Zhurnal Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik=Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(4):38–50. (In Russ.)
18. Skripchenko N.V., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A. Herpes viruses and biomarkers in disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova=Journal of Neurology and Psychiatry named after. S.S. Korsakov*. 2021; 21(4):93–100. (In Russ.)
19. Irikova M.A., Skripchenko E.Yu., Voytenkov V.B., Marchenko N.V., Skripchenko N.V., Goleva O.V., Petrov I.B. Clinical and etiological features of facial nerve neuropathy in children and their role in predicting the outcomes of the disease. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectious Diseases*. 2023; 15(3):39–43. (In Russ.)

Статья поступила 13.02.24

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

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

Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусных менингитов у детей в период сезонного подъема заболеваемости 2023 года

МАРТИНОВА Г. П.¹, ЗЛОБИН Д. В.¹, СТРОГАНОВА М. А.¹, АНДРЕЕВА А. А.²,
КАРАСЕВ А. В.², ЛАЛЕТИНА С. С.³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации
²Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1, Россия, г. Красноярск
³Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю

Цель: выявить клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусных менингитов (ЭВМ) у детей в период сезонного подъема заболеваемости в 2023 году.

Материалы и методы: представлен ретроспективный анализ 171 истории болезни детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ КМДКБ №1 в период с июня по октябрь 2023 года.

Результаты. Основная масса больных $77,9 \pm 3,2\%$ (133/171) госпитализирована в период с августа по октябрь, что указывает на сохранение летне-осенней сезонности заболеваемости. Клиническая картина ЭВМ отличается острым развитием, стойкой лихорадкой, интоксикацией, на фоне которых появляется головная боль, повторная рвота, свидетельствующие о развитии гипертензионно-гидроцефального синдрома. Диссоциация менингеальных знаков требует проведения ликворологических исследований, позволяющих подтвердить диагноз энтеровирусного менингита. Клиническое выздоровление на момент выписки имело место у $64,3 \pm 3,7\%$ реконвалесцентов, у остальных детей $35,7 \pm 3,7\%$ (61/171) сохранялись остаточные явления, что требовало продолжения наблюдения.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусный менингит, менингит, энтеровирусы, дети, плеоцитоз, аплеоцитоз, ликвор

Clinical and epidemiological features of enteroviral meningitis in children during the seasonal increase in incidence in 2023

Martynova G. P.¹, Zlobin D. V.¹, Stroganova M. A.¹, Andreeva A. A.²,
Karasev A. V.², Laletina S. S.³

¹Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
²Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital №1, Krasnoyarsk, Russian Federation
³Department of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Krasnoyarsk Territory, Russian Federation

Objective: to identify the clinical and epidemiological features of enteroviral meningitis (EVM) in children during the seasonal rise in incidence in 2023.

Materials and methods: a retrospective analysis of 171 medical histories of children aged 1 month to 17 years, hospitalized in the infectious diseases hospital of the RSBHI «KICCH № 1» from June to October 2023, is presented.

Results. The bulk of patients, $77.9 \pm 3.2\%$ (133/171), were hospitalized between August and October, which indicates the persistence of the summer-autumn seasonality of incidence. The clinical picture of EVM is characterized by acute development, persistent fever, intoxication, against which headache and repeated vomiting appear, indicating the development of hypertensive-hydrocephalic syndrome. Dissociation of meningeal signs requires liquorological studies to confirm the diagnosis of enteroviral meningitis. Clinical recovery at the time of discharge occurred only in $64.3 \pm 3.7\%$ of convalescents; in the remaining children, $35.7 \pm 3.7\%$ (61/171) residual effects persisted, which required continued observation.

Keywords: enterovirus infection, enteroviral meningitis, meningitis, enteroviruses, children, pleocytosis, apleocytosis, cerebrospinal fluid

Для цитирования: Мартынова Г.П., Злобин Д.В., Строганова М.А., Андреева А.А., Карасев А.В., Лалетина С.С. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусных менингитов у детей в период сезонного подъема заболеваемости 2023 года. Детские инфекции. 2024; 23(2):10-16.
doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-10-16

For citations: Martynova G.P., Zlobin D.V., Stroganova M.A., Andreeva A.A., Karasev A.V., Laletina S.S. Clinical and epidemiological features of enteroviral meningitis in children during the seasonal increase in incidence in 2023. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(2):10-16.
doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-10-16

Информация об авторах:

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

Злобин Даниил Викторович (Zlobin D.), клинический ординатор кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; d_zy@mail.ru;
https://orcid.org/0009-0004-8873-6764

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

Андреева Алена Александровна (Andreeva A.), к.м.н., заведующий отделением нейроринфекций КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1»; muzgdkb@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2973-5620

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

Лалетина Светлана Сергеевна (Laletina S.), заместитель начальника отдела эпидемического надзора управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю; laletina_ss@24.rosпотребнадзор.ru

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости. Повсеместная распространённость, многообразие циркулирующих серотипов, их высокая контагиозность и чрезвычайная изменчивость, вспышечный характер заболеваемости с многообразием клинических форм, при отсутствии средств специфической терапии и профилактики позволяют отнести ЭВИ к группе заболеваний «высокого риска» [1, 2, 3].

На современном этапе отмечается тенденция к активизации ЭВИ в мире, о чем свидетельствуют регистрируемые в разных странах эпидемические подъемы заболеваемости [3, 4]. Коварство энтеровирусов (ЭВ) заключается в том, что они могут стать причиной новых форм заболеваний. Особого внимания заслуживают крупные вспышки ЭВИ, вызванные ЭВ 71 типа, регистрируемые в странах Азии каждые 5–10 лет, преимущественно среди детского населения [2, 4, 5]. Ярким примером непредсказуемости ЭВ явилась вспышка ЭВИ, протекающая с поражением слизистой оболочки глаза (увеитом), впервые в мире зарегистрированная в Красноярске в 1980–1982 г., в результате которой около 500 детей ранее абсолютно здоровых остались инвалидами по зрению на всю оставшуюся жизнь [6].

Многолетняя динамика заболеваемости ЭВИ в Российской Федерации характеризуется периодическими подъемами и спадами. В 2020 году в связи с широко проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в отношении новой коронавирусной инфекции, заболеваемость ЭВИ снизилась в 15,5 раз, но уже в 2021–2022 г. показатель заболеваемости вернулся к средним многолетним значениям, а в 2023 году заболеваемость ЭВИ выросла в 1,7 раз с преимущественным поражением детского населения и преобладанием «экзантемных» и «малых» форм заболевания, обусловленных активизацией большинства представителей *Enterovirus A* [7] (рис. 1).

В Красноярском крае заболеваемость ЭВИ также отличается нестабильностью, как правило, превышая средние показатели заболеваемости в России. Так в 2021 году заболеваемость ЭВИ в Красноярском крае в



Рисунок 1. Заболеваемость ЭВИ в России и Красноярском крае в период с 2013–2023 г. (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения)

Figure 1. Incidence of EVI in Russia and the Krasnoyarsk Territory in the period from 2013–2023 (incidence rate per 100 th. population)

2,5 раза, а в 2023 году в 3,1 раз превысила средние показатели по стране. Активность эпидемического процесса представлена преимущественно детским населением (99,1%) с преобладанием в возрастной структуре заболевших детей дошкольного и школьного возраста [7] (табл. 1).

Активизация и широкое распространение на большинстве территорий Российской Федерации энтеровирусов Коксаки А16 и А6, обусловило рост заболеваемости экзантемными и «малыми формами» ЭВИ, доля которых в Красноярском крае составила 87,6% [8].

Несмотря на многообразие клинических проявлений ЭВИ, особого внимания заслуживают клинические формы, протекающие с поражением центральной нервной системы, среди которых ведущее место занимают энтеровирусные менингиты (ЭВМ). Следует отметить, что периодические подъемы заболеваемости ЭВИ в Красноярском крае как правило сопровождаются увеличением удельного веса ЭВМ. Подъем заболеваемости ЭВИ в 2023 году способствовал росту заболеваемости ЭВМ в 3,2 раза, что привело к увеличению в 1,8 раз в структу-

Таблица 1. Заболеваемость ЭВИ по возрастным группам населения Красноярского края, 2022–2023 гг., на 1000 контингента
Table 1. Incidence of EVI by age groups of the population of the Krasnoyarsk Territory, 2022–2023, per 1000 population

Возрастная группа Age group	2023 год	
	Абс. число Abs. number	Случаев на 1000 Cases per 1000
До 1 года / Up to 1 year	72	2,64
1–2 года / 1–2 years	356	6,26
3–6 лет / 3–6 years	380	2,65
7–14 лет / 7–14 years	210	0,73
15–17 лет / 15–17 years old	12	0,14
Всего детей / Total children	1030	1,71



Рисунок 2. Больные, госпитализированные в детский инфекционный стационар КГБУЗ КМДКБ №1 с диагнозом ЭВМ за период с 2016—2023 г.

Figure 2. Patients hospitalized in the children's infectious diseases hospital with a EVM for the period from 2016—2023

ре госпитализированных больных детей с ЭВМ, по сравнению с 2022 годом (рис. 2).

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей ЭВМ у детей в период сезонного подъема заболеваемости ЭВИ в Красноярском крае в 2023 году.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 171 пациента в возрасте от 0 мес. до 17 лет, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1» с диагнозом «Энтеровирусный менингит» в период с июня по октябрь 2023 года. С момента поступления в стационар за всеми больными устанавливалось тщательное клиническое наблюдение с изучением анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза. Проводилось тщательное физикальное и лабораторное обследование.

Диагноз ЭВМ устанавливался на основании совокупности анамнестических, клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Всем пациентам проводилась люмбальная пункция с последующим ликворологическим исследованием. Энтеровирусная этиология менингита устанавливалась только на основании лабораторного подтверждения с использованием совокупности современных методов лабораторной диагностики: полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с определением РНК ЭВ в материале, взятом от больного (ликвор, венозная кровь, мазок из носоглотки, две пробы фекалий), а также серологического исследования. Обследование пациентов включало наблюдение неврологом и осмотр окулистом глазного дна [9].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистических программ «Statistica 12», с использованием непараметрических критериев (U-критерий Манна-Уитни). Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Основная масса больных $77,9 \pm 3,2\%$ (133/171) была госпитализирована в стационар с августа по октябрь 2023 года, что подтверждает сохраняющуюся летне-осеннюю сезонность заболеваемости ЭВИ [7].

Анализ возрастной структуры показал, что наибольший удельный вес составляют дети 7—14 лет $58,5 \pm 3,8\%$ (100/171) и 3—6 лет $29,2 \pm 3,5\%$ (50/171), в то время как больные первых двух лет жизни и подростки 15—17 лет госпитализировались значительно реже и составили соответственно $7,6 \pm 2,0\%$ (13/171) и $4,7 \pm 1,6\%$ (8/171). Мальчики болели чаще $61,4 \pm 3,7\%$ (105/171), чем девочки $38,6 \pm 3,7\%$ (66/171) ($p < 0,001$).

Подавляющее большинство больных доставлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи $68,4 \pm 3,6\%$ (117/171), остальные дети были направлены участковым педиатром $23,9 \pm 3,3\%$ (41/171), реже — переведены из других стационаров $4 \pm 1,5\%$ (7/171) и только $3,7 \pm 1,4\%$ (6/171) детей доставлены родителями самостоятельно.

Изучение эпидемиологического анамнеза выявило, что основная масса больных были организованными $88 \pm 2,5\%$ (151/171), посещали детские дошкольные учреждения, школы, детские площадки и лагеря. В течение последних 7—10 дней $38 \pm 3,7\%$ (65/171) детей купались в открытых водоемах и бассейнах, пили некипяченую воду $24 \pm 3,3\%$ (41/171), имели контакт с больным ЭВИ в семье или коллективе $12 \pm 2,5\%$ (21/171).

Анамнез заболевания позволил установить, что более половины больных $53,8 \pm 3,8\%$ (92/171) госпитализированы на 2—3 сутки с момента появления первых симптомов заболевания, на 3—4 сутки болезни госпитализированы $31,6 \pm 3,6\%$ детей (54/171) и только $14,6 \pm 2,7\%$ (25/171) пациентов поступили в стационар в первые сутки болезни.

Традиционно клиническая картина ЭВМ представлена общеинфекционным, общемозговым и менингеальным синдромами [10, 11].

У большинства наблюдаемых больных имело место острое начало заболевания, с появления общеинфекционного синдрома, главным проявлением которого являлась лихорадка, которая у $53,8 \pm 3,8\%$ (92/171) детей носила фебрильный и у $46,2 \pm 3,8\%$ (79/171) субфебрильный характер, отличалась стойкостью $49,6 \pm 3,8\%$ (85/171), сопровождалась выраженной вялостью $100 \pm 0,0\%$ (171/171) и сонливостью $67,2 \pm 3,6\%$ (115/171). При осмотре в приемном покое у подавляющего большинства пациентов имели место и другие, патогномоничные для ЭВИ симптомы: явления склерита $88,3 \pm 2,5\%$ (151/171), конъюнктивита $78,9 \pm 3,1\%$ (135/171), гиперемия, зернистость и бугристость задней стенки глотки $89,5 \pm 2,3\%$ (153/171), увеличение периферических лимфоузлов $36,8 \pm 3,7\%$ (63/171), печени $12,3 \pm 2,5\%$ (21/171) и селезенки $6,4 \pm 1,9\%$ (11/171), что позволяло заподозрить ЭВ природу менингита. Реже у больных с ЭВМ отмечались

Таблица 2. Клиническая характеристика ЭВМ у госпитализированных больных
Table 2. Clinical characteristics of EVM among hospitalized patients

Клинические симптомы Clinical symptoms	Возрастная структура наблюдаемых больных Age structure of observed patients							
	0—2 лет 0—2 years old		3—6 лет 3—6 years old		7—14 лет 7—14 years old		15—17 лет 15—17 years old	
	абс.ч. 30	%	абс.ч. 50	%	абс.ч. 100	%	абс.ч. 8	%
Лихорадка 37—38°C / Fever 37—38°C	4	30,8%	18	36%	51	61%	6	75%
Лихорадка > 38°C / Fever > 38°C	9	69,2%	32	64%	49	49%	2	25%
Стойкая Лихорадка / Persistent Fever	10	76,9%	30	60%	43	44%	2	25%
Вялость / Apathy	13	100%	50	100%	100	100%	8	100%
Головная боль / Headache	13	100%	50	100%	100	100%	8	100%
Рвота < 2 раз / Vomit < 2 times	10	76,9%	11	22%	95	95%	8	100%
Рвота > 2 раз / Vomit > 2 times	3	23,1%	39	78%	5	5%	—	—
Сонливость / Drowsiness	13	100%	41	82%	58	58%	3	37,5%
Склерит / Scleritis	10	76,9%	49	98%	87	87%	5	62,5%
Конъюнктивит / Conjunctivitis	10	76,9%	45	90%	75	75%	5	62,5%
Гиперемия ротоглотки / Hyperemia of the oropharynx	13	100%	48	96%	84	84%	8	100%
Увеличение лимфоузлов / Enlarged lymph nodes	5	38,5%	19	38%	36	36%	3	37,5%
Гепатомегалия / Hepatomegaly	7	53,9%	9	18%	3	3%	2	25%
Спленомегалия / Splenomegaly	4	30,8%	4	8%	3	3%	—	—
Везикулярный фарингит / Vesicular pharyngitis	2	15,4%	8	16%	2	2%	1	12,5%
Боль в животе / Abdominal pain	—	—	6	12%	4	4%	1	12,5%
Энтероколит / Enterocolitis	2	15,4%	5	10%	1	1%	—	—
Экзантема / Exanthema	4	30,8%	19	38%	3	3%	—	—
Менинг. Знаки «+» / Meningeal signs «+»	4	30,8%	22	44%	30	30%	4	50%
Синдром Манна-Гуревича / Mann-Gurevich syndrome	5	38,5%	46	92%	92	92%	8	100%

явления везикулярного фарингита $7,6 \pm 2,0\%$ (13/171), боли в животе $6,4 \pm 1,9\%$ (11/171), энтероколит $4,8 \pm 1,6\%$ (8/171), экзантема $15,2 \pm 2,7\%$ (26/171). Стоит отметить, что достоверно чаще экзантема определялась у детей первых лет жизни и дошкольников $88,5 \pm \pm 6,3\%$ (23/26) по сравнению с детьми школьного возраста $11,5 \pm \pm 6,3\%$ (3/26) ($p = 0,0000$) (табл. 2)

Уже в первые дни болезни при ЭВМ развивался гипертензионно-гидроцефальный синдром, что сопровож-

далось появлением головной боли, которая чаще носила диффузный характер $67,3 \pm 3,6\%$ (115/171), рвоты, застойных сосков зрительных нервов при осмотре окулистом. Необходимо отметить, что кратность рвоты зависела от возраста, у детей 7—14 лет рвота повторялась 2—3 раза в сутки, тогда как у большинства больных дошкольного возраста $78 \pm 5,9\%$ (39/50) рвота была многократной ($p = 0,0001$). Ранними признаками внутричерепной гипертензии, обуславливающей гипер-

тензионно-гидроцефальный синдром, являются кратковременные головокружения, равномерная гиперрефлексия, с расширением рефлексогенных зон, клониды и пирамидные знаки. Проявления общемозгового синдрома у большинства наблюдаемых пациентов развивались на фоне общей интоксикации и как правило являлись причиной обращения за медицинской помощью.

В первые дни у $32,7 \pm 3,6\%$ (56/171) больных наблюдались преходящие очаговые симптомы — легкая слабость лицевого нерва, анизорефлексия, легкая атаксия, интенционный тремор. Эти симптомы как правило носили нестойкий характер и исчезали по мере снижения внутричерепной гипертензии, что свидетельствовало против истинного поражения мозгового вещества и было обусловлено нарушением гемо-ликвородинамики.

Менингеальный синдром у пациентов с ЭВМ характеризовался выраженной диссоциацией менингеальных знаков [5, 11]. На момент госпитализации полный симптомокомплекс менингеального синдрома отмечался лишь у $35,1 \pm 3,6\%$ (60/171) больных, в то время как у $41,6 \pm 3,8\%$ (71/171) детей с ЭВМ имели место лишь отдельные менингеальные знаки, а у $13,5 \pm 2,6\%$ (23/171) пациентов менингеальные знаки были сомнительными. У $9,8 \pm 2,3\%$ (17/171) больных на момент госпитализации менингеальные знаки отсутствовали, но появлялись позже на 3—4 день с момента госпитализации. У большинства больных $88,3 \pm 2,5\%$ (151/171) регистрировался положительный симптом Манна-Гуревича, характеризующийся усилением головной боли, появлением тошноты и повышенным слезотечением при открытии глаз и движении взора.

ЭВМ может протекать как самостоятельная клиническая форма, но может сочетаться с другими клиническими формами ЭВИ [12]. В период подъема заболеваемости ЭВИ в Красноярском крае в 2016 году ЭВМ в составе комбинированных форм регистрировался в 32,6% случаев, тогда как в 2023 году преобладали самостоятельные формы ЭВМ $78,9 \pm 3,2\%$ (133/171) [11].

В клиническом анализе крови у большинства пациентов наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево $78,4 \pm 3,1\%$ (134/171), среднее количество лейкоцитов составляло $12,7 \pm 6,91 \times 10^9/\text{л} \pm \pm 6,9$ при максимальном значении $31,6 \times 10^9/\text{л}$. У $33,9 \pm 3,6\%$ (58/171) отмечалось умеренно повышенная СОЭ, средний показатель — $17 \pm 6,5$ мм/час.

Контроль развернутого анализа крови в большинстве случаев производился на 7—9 день, при этом отмечалась смена нейтрофильного лейкоцитоза на лимфоцитарный.

Люмбальная пункция у $78,4 \pm 3,1\%$ (134/171) больных проводилась на 2 сутки от момента госпитализации. В большинстве случаев ликвор был прозрачным, бесцветным, у $4,1 \pm 1,5\%$ (7/171) детей — опалесцирующим. При исследовании ликвора у наблюдаемых больных отмечался двухзначный $65,5 \pm 3,6$ (112/171) и трехзначный $32,2 \pm 3,6\%$ (55/171) плеоцитоз. Четырехзначный плеоцитоз (1024 клетки в 1 мкл.) имел

место только у одного пациента, у троих больных — регистрировался аплеоцитоз. При первой люмбальной пункции у $69,1 \pm 3,5\%$ (118/171) больных плеоцитоз носил смешанный характер с преобладанием лимфоцитов, а у $29,2 \pm 3,5\%$ (50 из 171) больных в ликворе преобладали нейтрофилы. Нормальный уровень белка наблюдался у $75,4 \pm 3,3$ (129/171), у $17 \pm 2,9\%$ (29/171) — белок был снижен, а у $7,6 \pm 2,0\%$ (13/171) пациентов он был повышен до 450—700 мг/л.

Всем пациентам с ЭВМ было осмотрено глазное дно. У $78,9 \pm 3,1\%$ (135/171) детей изменений на глазном дне не обнаружено. У $21,1 \pm 3,1\%$ (36/171) выявлены признаки внутричерепной гипертензии, сужение артерий, расширение вен, смазанность сосков зрительных нервов. При повторном осмотре через 10—14 дней у $80,6 \pm 6,6\%$ (29/36) детей, выявленные ранее изменения на глазном дне были купированы, но у $19,4 \pm 6,6\%$ (7/36) признаки внутричерепной гипертензии сохранялись.

Энтеровирусная природа менингита у $100 \pm 0,0\%$ (171/171) наблюдаемых больных была подтверждена обнаружением РНК ЭВ методом ПЦР в ликворе и одновременно в нестерильных материалах, взятых от больных — смывах из ротоглотки $34,5 \pm 3,6\%$ (59/171) и фекалиях $78,4 \pm 3,1\%$ (134/171).

У троих больных с ЭВМ при наличии клинически выраженных проявлений гипертензионно-гидроцефального синдрома, положительных менингеальных знаках при исследовании ликвора отмечался аплеоцитоз, при этом молекулярно-биологическое исследование ликвора позволило обнаружить РНК ЭВ, что явилось основанием постановки диагноза «Энтеровирусный менингит». Исследования зарубежных коллег указывают на возможность подобных вариантов болезни, что, по их мнению, обусловлено как незрелостью иммунной системы, так и ранними сроками проведения люмбальной пункции [13, 14].

Наблюдение пациентов с ЭВМ в динамике на фоне проводимой терапии позволило выявить купирование общемозгового синдрома у $59,1 \pm 3,8\%$ (101/171) больных уже на 3—4 сутки после проведения люмбальной пункции, у $40,9 \pm 3,8\%$ (70/171) рвота и головная боль прекращались на 5—6 день.

Купирование общеинфекционного синдрома у $85,4 \pm 2,7\%$ (146/171) детей с ЭВМ также произошло на 3—4 сутки, но у $12,3 \pm 2,5\%$ (21/171) симптомы интоксикации сохранялись 7—8 дней и только в $2,3 \pm 1,2\%$ (4/171) случаев период интоксикации продолжался до двух недель.

Менингеальный синдром у наблюдаемых пациентов сохранялся более длительное время и у большинства детей $73,1 \pm 3,4\%$ (125/171) купировался на 8—10 сутки, у остальных пациентов менингеальные знаки исчезали к концу второй недели госпитализации.

Важным критерием выздоровления при ЭВМ является санация ликвора. Контрольная люмбальная пункция как правило проводилась на 10—14 день, при этом у большинства больных $83,6 \pm 2,8\%$ (143/171) происхо-

дила санация ликвора. У остальных пациентов $16,4 \pm \pm 2,8\%$ (28/171) санации ликвора в эти сроки не произошло, что являлось основанием для проведения третьей люмбальной пункции.

Заключение

Рост заболеваемости ЭВИ в Красноярском крае в 2023 году по сравнению с предыдущим годом сопровождался значительным увеличением удельного веса ЭВМ в структуре госпитализированных больных. Основная масса пациентов с ЭВМ госпитализирована в период с августа по октябрь, что свидетельствует о летне-осенней сезонности ЭВИ.

Ретроспективный анализ 171 истории болезни позволил выявить некоторые клинико-лабораторные особенности, позволяющие оптимизировать критерии диагностики ЭВМ.

Половозрастная структура пациентов не претерпела выраженных изменений и характеризовалась преобладанием организованных детей школьного 7–14 лет ($58,5 \pm 3,8\%$; 100/171) и дошкольного 3–6 лет ($29,2 \pm \pm 3,5\%$; 50/171) возраста, преимущественно лиц мужского пола.

Клиническая картина ЭВМ традиционно характеризуется сочетанием общемозговой симптоматики, общеинфекционного и менингеального синдромов. Тропизм энтеровирусов к нервной ткани, мышцам, эпителиальным клеткам обуславливают развитие патогномичных для ЭВИ симптомов, (склерит, конъюнктивит, гиперемия и бугристость задней стенки глотки, увеличение периферических лимфоузлов, печени и селезенки, мышечные боли и боли в животе), как правило предшествующих развитию гипертензионно-гидроцефального синдрома, но позволяющих заподозрить энтеровирусную этиологию менингита.

ЭВМ отличается диссоциацией менингеальных знаков ($41,6 \pm 3,8\%$), их сомнительным характером ($13,5 \pm$

$\pm 2,6\%$) и даже отсутствием в 1–2 сутки заболевания ($9,8 \pm 2,3\%$), при наличии выраженной головной боли, повторяющейся рвоте и светобоязни, свидетельствующих о повышении внутричерепного давления. В связи с чем, наличие головной боли и рвоты у лихорадящего ребенка в летне-осенний период заболеваемости ЭВИ позволяют заподозрить «вирусный менингит». Наличие общеинфекционного и общемозгового синдромов при отсутствии положительных менингеальных знаков в ранние сроки болезни не позволяет исключить диагноз ЭВМ и требуют наблюдения за пациентом в динамике, поскольку менингеальные знаки могут появиться позже на 3–4 сутки болезни. Окончательное решение о ЭВМ возможно только при проведении люмбальной пункции, без которой снять или подтвердить диагноз не представляется возможным.

Ликворологическое исследования при ЭВМ характеризуются умеренным лимфоцитарным плеоцитозом от 30 до 1024 клеток в 1 мкл, при этом у $69,1 \pm 3,5\%$ (118/171) больных плеоцитоз носил смешанный характер с преобладанием лимфоцитов, а у $29,2 \pm 3,5\%$ (50 из 171) в ликворе преобладали нейтрофилы.

Течение ЭВМ менингита, как правило, доброкачественное, при этом клиническое выздоровление на момент выписки имело место только у $64,3 \pm 3,7\%$ (110/171), тогда как у остальных детей $35,7 \pm 3,7\%$ (61/171) сохранялись остаточные явления в виде церебрастенического ($34,4 \pm 6,1\%$), гипертензионного ($29,5 \pm \pm 5,8\%$) синдромов, очаговой микросимптоматики ($24,6 \pm 5,5\%$), синдрома гипоталамической дисфункции ($8,2 \pm 3,5\%$). Полученные результаты указывают на необходимость наблюдения за реконвалесцентами ЭВМ в катамнезе, а также поиск дополнительных лабораторных маркеров, определяющих тяжесть интратекального воспаления, прогноз течения и исхода заболевания.

Список литературы:

1. Ho B.C., Yang P.C., Yu S.L. MicroRNA and Pathogenesis of Enterovirus Infection. *Viruses*. 2016; 8(1):11. <https://doi.org/10.3390/v8010011>
2. Zhang Y., Cui J., Liu F., Song Y., Wang Q., Liu Y., Zhang Y., Li Z., Chang Z. Effectiveness of Enterovirus 71 inactivated vaccines against hand, foot, and mouth disease: A test-negative case-control study. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2024; 20(1):2330163. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2330163>
3. Новиков Д.В., Мелентьев Д.А. Энтеровирусные (Picornaviridae: Enterovirus) (неполио) вакцины. Вопросы вирусологии. 2022; 67(3):185–192. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-111>
4. Qiao X., Liu X., Wang Y., Li Y., Wang L., Yang Q., Wang H., Shen H. Analysis of the epidemiological trends of enterovirus A in Asia and Europe. *J. Infect. Chemother.* 2023; 29(3):316–321. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.12.006>
5. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А., Бичурина М.А., Васильев В.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Горячева Л.Г., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Крайнова Т.И., Лялина Л.В., Романенкова Н.И., Сидоренко С.В., Харит С.М. Энтеровирусные инфекции: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: НИИДИ, 2012:432.
6. Энтеровирусная инфекция с поражением сосудистого тракта глаз (увеитом) у детей раннего возраста: сборник научных трудов. Ред. Л.А. Гульман. Красноярск: Красноярский ГМИ, 1984:153.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2022 году: Государственный доклад. Управле-

References:

1. Ho B.C., Yang P.C., Yu S.L. MicroRNA and Pathogenesis of Enterovirus Infection. *Viruses*. 2016; 8(1):11. <https://doi.org/10.3390/v8010011>
2. Zhang Y., Cui J., Liu F., Song Y., Wang Q., Liu Y., Zhang Y., Li Z., Chang Z. Effectiveness of Enterovirus 71 inactivated vaccines against hand, foot, and mouth disease: A test-negative case-control study. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2024; 20(1):2330163. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2330163>
3. Novikov D.V., Melentev D.A. Enteroviral (Picornaviridae: Enterovirus) (non-polio) vaccines. *Voprosy virusologii=Problems of Virology*. 2022; 67(3): 185–192. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-111>
4. Qiao X., Liu X., Wang Y., Li Y., Wang L., Yang Q., Wang H., Shen H. Analysis of the epidemiological trends of enterovirus A in Asia and Europe. *J. Infect. Chemother.* 2023; 29(3):316–321. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.12.006>
5. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Murina E.A., Bichurina M.A., Vasiliev V.V., Villits A.A., Gorelik E.Yu., Goryacheva L.G., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Krainova T.I., Lyalina L.V., Romanenkova N.I., Sidorenko S.V., Harit S.M. Enterovirus infections: A guide for doctors. St. Petersburg: NIIDI, 2012:432. (In Russ.).
6. Enterovirus infection with damage to the vascular tract of the eyes (uveitis) is the brainchild of the Early Cretaceous period: collection of scientific papers.

- ние Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю. Красноярск, 2023:299.
8. Новикова Н.А. Голицына Л.Н. Селиванова С.Г. Зверев В.В. Пономарева Н.В. Леонов А.В. и другие. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, 2023:30.
URL: <https://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2023/nniiem-inf-byulleten-n-10-po-evi-za-2022.pdf> (дата обращения: 08.04.2024).
9. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»
<https://docs.cntd.ru/document/573660140> (дата обращения: 08.04.2024).
10. Ярмухамедова Н.А., Эргашева М.Я. Клинико-лабораторная характеристика при серозном менингите энтеровирусной этиологии. Вопросы науки и образования. 2019; 27(76):134–144.
11. Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Бойцова Е.Б., Гура О.А., Андреева А.А. Энтеровирусная инфекция у детей: клинико-эпидемиологические особенности на современном этапе. Детские инфекции. 2016; 15(3):15–18.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-15-18>
12. Методические указания МУ 3.1.1.4015-24 «Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 18 марта 2024 г.).
URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408788475/> (дата обращения: 08.04.2024).
13. Woochan Jeon, Minjung Kathy Chae, Heewon Yang, Jisook Lee. Clinical characteristics of enteroviral meningitis without pleocytosis in children: a retrospective single center observational study in the Republic of Korea Yura Ko. *BMC Pediatrics*. 2019; 19:335.
<https://doi.org/10.1186/s12887-019-1714-1>
14. Sheila F. Lumley, Dave Pritchard, Atanu Dutta, Philippa C. Matthews, Kathy Cann. Multiplex PCR reveals high prevalence of Enterovirus and HHV6 in acellular paediatric cerebrospinal fluid samples. *Journal of Infection*. 2018. doi: 10.1016/j.jinf.2018.05.008
- Ed. L.A. Gulman. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical Institute, 1984: 153. (In Russ.)
7. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Krasnoyarsk Territory in 2022: State report. Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Krasnoyarsk Territory. Krasnoyarsk, 2023:299. (In Russ.)
8. Novikova N.A. Golitsyna L.N. Selivanova S.G. Zverev V.V. Ponomareva N.V. Leonov A.V. and others. Enterovirus (non-polio) infection in the Russian Federation in 2022. *Informacionnyj byulleten'. Zabolevaemost', jetiologicheskaja struktura i voprosy profilaktiki jentervirusnoj (nepolio) infekcii* = The newsletter. Morbidity, etiological structure and issues of prevention of enterovirus (non-polio) infection. 2023. (In Russ.).
URL: <https://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2023/nniiem-inf-byulleten-n-10-po-evi-za-2022.pdf> (date of access: 08.04.2024).
9. SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases»
<https://docs.cntd.ru/document/573660140> (date of access: 08.04.2024).
10. Yarmukhamedova N.A., Ergasheva M.Ya. Clinical and laboratory characteristics in serous meningitis of enterovirus etiology. *Voprosy Nauki i Obrazovaniya=Issues of Science and Education*. 2019; 27(76):134–144. (In Russ.)
11. Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Boytsova E.B., Gura O.A., Andreeva A.A. Enterovirus Infection in Children: Clinical and Epidemiological Features at the Current Stage. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2016; 15(3):15–18. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-3-15-18>
12. Methodological guidelines of MU 3.1.1.4015–24 «Epidemiological surveillance of enterovirus (non-polio) infection» (approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare on March 18, 2024). (In Russ.).
URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408788475/> (date of access: 08.04.2024).
13. Woochan Jeon, Minjung Kathy Chae, Heewon Yang, Jisook Lee. Clinical characteristics of enteroviral meningitis without pleocytosis in children: a retrospective single center observational study in the Republic of Korea Yura Ko. *BMC Pediatrics*. 2019; 19:335.
<https://doi.org/10.1186/s12887-019-1714-1>
14. Sheila F. Lumley, Dave Pritchard, Atanu Dutta, Philippa C. Matthews, Kathy Cann. Multiplex PCR reveals high prevalence of Enterovirus and HHV6 in acellular paediatric cerebrospinal fluid samples. *Journal of Infection*. 2018. doi: 10.1016/j.jinf.2018.05.008

Статья поступила 14.04.24

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

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

Клинико-эпидемиологический анализ кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре, опыт использования шкалы PEWS

Дягилева А. Ю.¹, Солодовникова О. Н.¹, Пылаева С. К.^{2,3}, Киселева К. А.³, Еровиченков А. А.², Трошчанский Д. В.¹, Тюрин И. Н.⁴, Проценко Д. Н.^{1,3}, Шамшева О. В.³

¹Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

Департамента здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

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

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

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения города Москвы

Цель работы: проведение клинико-эпидемиологического анализа кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре и эффективности шкалы PEWS.

Материалы и методы: ретроспективное исследование проводилось на базе ММКЦ Коммунарка и ИКБ №1 в детских инфекционных корпусах с 01.06.23 по 31.08.23. Лабораторные, клинические и анамнестические данные получены из медицинской информационной системы — «ЕМИАС», лабораторной информационной системы (ЛИС) «АЛИСА». В работе проанализировано 838 историй болезни детей с ОКИ.

Результаты: при проведении статистического анализа показателей в двух группах (группа 1 — PEWS ≥ 3 баллов, регистрируемые хотя бы раз за весь период госпитализации, группа 2 — PEWS от 1 до 2-х баллов, фиксированное хотя бы единожды за время госпитализации) не отмечено значимой разницы по этиологии, возрасту, дню болезни, показателям изменения анализов крови и времени пребывания в стационаре. У всех пациентов ОКИ протекала в среднетяжелой форме, однако, пациенты с PEWS ≥ 3 балла требовали к себе повышенного внимания со стороны медицинского персонала и имели более высокие риски ухудшения без дополнительного медицинского вмешательства, а наиболее значимый риск в прогнозе ухудшения состояния пациента был обусловлен изменением состояния сердечно-сосудистой системы. Все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии с PEWS = 0.

Заключение. В проведенном нами исследовании впервые в РФ применен опыт использования шкалы PEWS в педиатрической практике у пациентов с кишечными инфекциями с целью раннего выявления риска развития клинического ухудшения. Можно полагать, что наиболее значимый риск в прогнозе ухудшения состояния ребенка с острой кишечной инфекцией, также как и с острой респираторной инфекцией, обусловлен, преимущественно, нарушениями состояния со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: шкала PEWS, риски, кишечные инфекции, дети

Clinical and epidemiological analysis of intestinal infections in a children's infectious diseases hospital, experience in using the PEWS scale

Dyagileva A. Y.¹, Solodovnikova O. N.¹, Pylaeva S. K.^{2,3}, Kiseleva K. A.³, Erovichenkov A. A.², Troshchansky D. V.¹, Tyurin I. N.⁴, Protsenko D. N.^{1,3}, Shamsheva O. V.³

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

²Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Preparations named after M.P. Chumakov RAS (Polio Institute), Moscow, Russian Federation

³Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴State budgetary healthcare institution «Infectious Clinical Hospital No. 1» of the Moscow Department of Health

Purpose of the work: to conduct a clinical-epidemiological analysis of intestinal infections in a pediatric infectious diseases hospital and the effectiveness of the PEWS scale.

Materials and methods: a retrospective study was conducted at the Moscow City Clinical Hospital «Kommunarka» and City Clinical Hospital No. 1 in the pediatric infectious disease departments from June 1, 2023, to August 31, 2023. Laboratory, clinical, and anamnestic data were obtained from the medical information system «EMIAS» and the laboratory information system (LIS) «ALISA». The study analyzed 838 medical records of children with acute respiratory infections.

Results: when conducting a statistical analysis of indicators in two groups (group 1 — PEWS ≥ 3 points, recorded at least once during the entire period of hospitalization, group 2 — PEWS from 1 to 2 points, recorded at least once during hospitalization period) no significant differences were observed in terms of etiology, age, day of illness, blood test results, and length of hospital stay. All patients had a moderate form of acute respiratory infection, however, patients with PEWS ≥ 3 points required increased attention from medical staff and had a higher risk of deterioration without additional medical intervention, with the most significant risk in predicting deterioration being related to changes in the cardiovascular system. All children were discharged home in satisfactory condition with PEWS = 0.

Conclusion: In our conducted research, for the first time in the Russian Federation, the experience of using the PEWS scale in pediatric practice for patients with gastrointestinal infections was applied with the aim of early detection of the risk of clinical deterioration. It can be assumed that the most significant risk in predicting deterioration in the condition of a child with acute gastrointestinal infection, as well as with acute respiratory infection, is predominantly due to disturbances in the cardiovascular system.

Keywords: PEWS scale, risks, gastrointestinal infections, children

Для цитирования: Дягилева А.Ю., Солодовникова О.Н., Пылаева С.К., Киселева К.А., Еровиченков А.А., Трошчанский Д.В., Тюрин И.Н., Проценко Д.Н., Шамшева О.В. Клинико-эпидемиологический анализ кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре, опыт использования шкалы PEWS. Детские инфекции. 2024; 23(2):17-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-17-21

For citations: Dyagileva A.Y., Solodovnikova O.N., Pylaeva S.K., Kiseleva K.A., Erovichenkov A.A., Troshchansky D.V., Tyurin I.N., Protsenko D.N., Shamsheva O.V. Clinical and epidemiological analysis of intestinal infections in a children's infectious diseases hospital, experience in using the PEWS scale. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):17-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-17-21

Информация об авторах:

Дягилева Анастасия Юрьевна (Dyagileva A.), заведующая приемным отделением детского инфекционного стационара Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» ДЗМ; dr.dyagileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7646-8078>

Солодовникова Ольга Николаевна (Solodovnikova O.), к.м.н., заместитель главного врача по инфекции Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» ДЗМ; dr.o.n.solodovnikova@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2792-4903>

Пылаева София Константиновна (Pylaeva S.), младший научный сотрудник клинического отдела Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); pylaeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>

Киселева Карина Андреевна (Kiseleva K.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ имени Н.И. Пирогова; zhelnovavakarina1999@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-4387-2398>

Еровиченков Александр Анатольевич (Erovichenkov A.), д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); erovichenkov_aa@chumakovs.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5087-69464>

Трошчанский Дмитрий Витальевич (Troshchansky D.), д.м.н., руководитель информационно-аналитического отдела Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» ДЗМ; gkb40@zdrav.mos.ru

Тюрин Игорь Николаевич (Tyurin I.), к.м.н., главный врач «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ»; tyurin.dti@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

Протченко Денис Николаевич (Protsenko D.), д.м.н., директор Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» ДЗМ; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

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

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из основных причин госпитализации детей в возрасте до 5 лет, особенно в странах с низким уровнем дохода, по данным ВОЗ ежегодно от диарейных заболеваний в мире умирает около 525 000 детей [1, 2].

Заболеваемость ОКИ в мире в 2022 году сохранила тенденцию к восстановлению показателей, характерных для периода, предшествовавшего пандемии COVID-19, и составила 403,38 случаев на 100 тыс. населения [1, 2].

В структуре случаев заболеваний ОКИ в РФ наибольший удельный вес имеют инфекции вирусной этиологии — 49,2% и неустановленной этиологии — 25,3% [3]. Среди ОКИ вирусной этиологии эпидемиологически значимыми являются ротавирусная и норовирусная инфекции, главным образом за счет ротавирусов группы А и норовируса 2-го генотипа [3, 4, 5]. Возбудителями ОКИ бактериальной этиологии в РФ чаще всего являются сальмонеллы, кампилобактерии, эшерихии и шигеллы [6].

Несмотря на то, что в целом заболеваемость кишечными инфекциями в РФ в период с 2013 по 2022 год снизилась практически в 2 раза, проблема ОКИ в детском возрасте остается крайне актуальной из-за выраженной частоты регистрации среднетяжелых и тяжелых форм. В последние годы наблюдается тенденция к росту числа осложненных случаев ОКИ, главным образом за счет развития токсикоза с эксикозом, нарушения гемодинамики и функций различных органов и систем [3, 7].

Педиатрическая система раннего предупреждения (PEWS, «Pediatric Early Warning Systems») рассматривается в качестве одного из способов выявления детей с риском клинического ухудшения для своевременной эскалации терапии и дальнейшего медицинского ухода у пациентов, предотвращающие прогрессирование ухудшения состояния [8, 9, 10, 11].

Использование шкалы PEWS включает в себя оценку витальных показателей для прогнозирования возможного клинического ухудшения у стационарных детей. Во всем мире, в том числе Великобритании, Канаде, Австралии, США, Колумбии, Гватемале широко используются различные вариации шкалы PEWS. В некоторых странах проведены исследования, доказывающие, что внедрение PEWS в условиях стационара снижает процент смертности и критических ухудшений состояния среди детей по сравнению с обычным уходом [12, 13]. Шкала PEWS показала свою практическую ценность у детей с онкологическими заболеваниями и с заболеваниями дыхательной системы [14, 15, 16]. Объем литературы по использованию PEWS продол-

жает расти, но существует недостаточное количество данных и исследований по использованию и валидации шкалы PEWS у детей с острыми кишечными инфекциями.

Цель исследования: проведение клинико-эпидемиологического анализа кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре и эффективности шкалы PEWS.

Материалы и методы исследования

Ретроспективное исследование проводилось на базе ММКЦ Коммунарка и ИКБН^{№1} в детских инфекционных корпусах с 01.06.23 по 31.08.23. Лабораторные, клинические и анамнестические данные получены из медицинской информационной системы — «ЕМИАС», лабораторной информационной системы (ЛИС) «АЛИСА».

Шкала PEWS включает в себя оценку витальных показателей.

На этапе сбора физикальных данных проводилась оценка дыхательной системы (частота дыхания; вовлечение вспомогательной мускулатуры, изменение глубины и ритма дыхания; измерение сатурации и потребность в кислородотерапии), сердечно-сосудистой системы (измерение пульса и артериального давления (АД), симптом белого пятна), измерение температуры, оценка сознания (поведения). Все полученные результаты записывались в бланки шкал PEWS.

В зависимости от возрастной категории пациента использовались 5 различных образцов бланков для детей в возрасте: 1—12 мес., 1—3 года, 4—6 лет, 7—12 лет и 13—19 лет. После оценки каждого показателя по балльной шкале проводился подсчет общей суммы баллов и определялась дальнейшая тактика ведения пациента:

0—2 балла — повторная оценка витальных показателей через 4 часа;

3—4 балла — в течение часа проводится осмотр врачом, повторная оценка витальных показателей через 2 часа;

5 баллов — медсестра немедленно информирует лечащего или дежурного врача, проводится срочный осмотр врачом, повторная оценка витальных показателей через час;

6 баллов и выше или один из показателей равен 3 баллам — медсестра немедленно информирует врача, осуществляется экстренный осмотр врачом анестезиологом-реаниматологом в течение 10 минут с момента его оповещения, повторная оценка по шкале осуществляется каждые полчаса [11, 17].

Методом сплошной выборки из числа пациентов было проанализировано 838 историй болезни детей, госпитализированных с подозрением на ОКИ. Лабораторное обследование проводилось в рамках оказания стационарной ме-

дицинской помощи. Статистическая обработка данных, внесенных в сводные таблицы «Excel 2013», осуществлялась при помощи статистического пакета IBM «SPSS 26.0». Материалы исследования статистически обработаны с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с подсчетом медианы [Me], 95% доверительного интервала (ДИ) и относительного процента. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (критерий Колмогорова-Смирнова). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи Хи-квадрата Пирсона, в случае если ожидаемое явление принимало значение меньше 10, применялся точный критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение

Среди пациентов, вошедших в исследование, медиана возраста составила 32 месяца Ме [14;66]. Гендерный состав выборки распределен равномерно. В среднем дети поступали в стационар на 2 день болезни и находились на лечении в течении 3-х койко-дней.

Всем поступившим пациентам проводился клинический анализ крови на 2 день болезни Ме [1;4] и уровня С-реактивного белка на 4 день болезни. В клиническом анализе крови лейкоцитоз регистрировался в 23% ДИ (20,0–25,8) случаев. В анализе крови повышение уровня СРБ отмечалось у 47,2% ДИ (43,7–50,6) детей. Среди пациентов с лейкоцитозом средний уровень СРБ составил 4,4 Ме [0,8;27] мг/л. Только у 11,1% ДИ (6,9–15,7) пациентов с лейкоцитозом зарегистрирована инфекция бактериальной этиологии. Среди детей с повышенным уровнем СРБ у 27,6% ДИ (23,1–31,9) инфекция вирусной этиологии; у 23,6% (19,6–28) — бактериальной этиологии. В среднем при бактериальных кишечных инфекциях значение СРБ составило 56,6 мг/л Ме [25,6;87,8], при вирусных — 12,1 мг/л Ме [8,2–30,7] ($p < 0.05$). Наиболее часто регистрировалась гастроэнтеритическая форма ОКИ 60% ДИ (56,7–63,4). Также регистрировались гастриты 15,8% ДИ (13,4–18,1), энтериты 12,1% ДИ (9,9–14,41), энтероколиты 4,8% ДИ (3,5–6,3) и гастроэнтероколиты 5,7% ДИ (4,2–7,3), менее распространенным оказалось изолированное поражение толстого кишечника в виде гемоколита 1,7% ДИ(0,8–2,6).

Клиническая картина ОКИ у пациентов характеризовалась острым началом заболевания, рвотой и диареей. Только у 10,5% детей отсутствовала лихорадка за период заболевания. Этиологический диагноз установлен у 547 (69,8%) пациентов. В 30,2% случаев этиология заболевания не установлена, в этом случае диагноз ОКИ был поставлен в соответствии с характерной клинической картиной. В результате лабораторных исследований зарегистрирован 51% случай инфекции вирусной этиологии и 18,8% — бактериальной этиологии, включая случаи микст-инфекций.

Среди возбудителей вирусной инфекции преобладали ротавирус и норовирус (51,6% и 31,9%, соответственно) (табл. 1.). Также регистрировались случаи выявления возбудителя астровирусной инфекции у 8,4% детей, аденовирусной у 5,8% и энтеровирусной у 2,3%.

В случаях бактериальных и микст-инфекций наиболее часто у детей регистрировались сальмонеллез (40,1%) и кампилобактериоз (34,9%).

При сальмонеллезной инфекции поражение ЖКТ проявлялось преимущественно клинической картиной гастроэнтерита в 49,2% (37,3–62,7) и гастроэнтероколита в 29,5% (17,3–41,3). При ОКИ, вызванной *Campylobacter*,

поражение ЖКТ протекало преимущественно в виде гастроэнтерита в 28,8%, энтероколита в 25% и гастроэнтероколита в 19,2% случаев.

Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовался 13 пациентам, поступившим в приемное отделение.

Для анализа эффективности шкалы PEWS, в соответствии с ранее проведенными нами исследованиями и рекомендациями [18, 19], нами сформированы 2 группы.

В исследование был включен 441 ребенок, госпитализированный со средней степенью тяжести, у которого хотя бы единожды в период пребывания в стационаре, фиксировался балл PEWS выше 0. Группа 1 (Г1) сформирована из числа детей, поступивших с ОКИ в отделения с PEWS ≥ 3 баллов, регистрируемых хотя бы раз за весь период госпитализации. Группа 2 (Г2) сформирована из числа пациентов с кишечной инфекцией, госпитализированных в отделения со значениями по шкале PEWS от 1 до 2-х (включительно).

При проведении статистического анализа показателей в указанных группах не отмечено значимой разницы по этиологии, возрасту, дню болезни, показателям изменения анализов крови и времени пребывания в стационаре. Показатели PEWS в первой группе повышались преимущественно за счет изменения пульса и температуры, такая же закономерность отмечалась и во второй группе. Однако, у пациентов из 1-ой группы значимо чаще наблюдалась лихорадка, изменения в работе сердечно-сосудистой системы, фиксировалось увеличение ЧДД от возрастной нормы (табл. 2).

Все пациенты из выборки были выписаны домой в удовлетворительном состоянии с PEWS = 0.

По нашим данным наиболее часто регистрируемые возбудителями ОКИ оказались вирусы, преимущественно норо- и ротавирусы. Среди выявленных нами возбудителей бактериальных кишечных инфекций, чаще выделялись сальмонеллы и кампилобактерии, что соответствует ранее выполненным работам [20]. В проведенном исследовании в 30% случаев ОКИ этиологический диагноз остается неизвестным. В клиническом анализе крови на 2-е сутки заболевания у детей в 23% случаев регистрировался лейкоцитоз, в большинстве случаев не отмечалось значимого повышение уровня СРБ. Только у 11% детей с лейкоцитозом выявлены возбудители бактериальных инфекций. Для ОКИ

Таблица 1. Этиологическая структура острых кишечных инфекций
Table 1. The etiological structure of acute gastrointestinal infections

Выявленные возбудители ОКИ	n, % (95% ДИ)
Enterovirus	9 / 1,1 (0,4–1,9)
Norovirus G2	126 / 15,6 (13,3–18,3)
Rotavirus	204 / 25,3 (22,2–28,1)
Astrovirus	33 / 4,1 (2,9–5,6)
Adenovirus	23 / 2,9 (1,9–4,2)
Escherichia coli	14 / 1,7 (0,9–2,7)
Shigella sonnei	14 / 1,7 (0,9–2,7)
Salmonella spp.	61 / 7,6 (5,8–9,4)
Yersinia	1 / 0,1 (0,0–0,5)
Campylobacter	53 / 6,6 (5,0–8,3)
Enterobacter	1 / 0,1 (0,0–0,4)
Enterococcus	8 / 1,0 (0,4–1,7)

Таблица 2. Сравнение показателей шкалы PEWS в группе 1 и группе 2
Table 2. Comparison of PEWS scale scores in Group 1 and Group 2

Переменная	Группа 1 (PEWS ≥ 3), $n = 46$	Группа 2 (> 0 и < 2 баллов по PEWS), $n = 395$	Сравнение групп
Изменения дыхательной системы (в целом)	12 26,1 (13,6–37,7)	24 6,1 (3,8–8,7)	$p < 0,01$ (Хи-квадрат Пирсона)
1. Увеличение частоты дыхания от возрастной нормы, n , % (ДИ)	12 26,1 (13,6–37,7)	24 6,1 (3,8–8,7)	$p < 0,01$ (Хи-квадрат Пирсона)
2. Усиление работы дыхания (заметно вовлечение вспомогательной мускулатуры грудной клетки), n	0	0	—
3. Снижение сатурации ниже 94%	0	0	—
4. Дотация кислорода более 2-х литров в минуту O ₂ , n	0	0	—
Изменение сердечно-сосудистой системы (в целом)	31 67,4 (53,7–80,8)	92 23,4 (19–28,1)	$p < 0,001$ (Точный критерий Фишера)
1. Повышение частоты пульса n , % (ДИ)	31 67,4 (53,7–80,8)	92 23,4 (19–28,1)	$p < 0,001$ (Хи-квадрат Пирсона)
2. Изменения возрастной нормы САД n , % (ДИ)	5 10,9 (2,4–20,7)	10 2,5 (1,2–4,2)	$p < 0,001$ (критерий Фишера)
3. Изменения возрастной нормы ДАД n , % (ДИ)	0	0	—
4. Симптом белого пятна n , % (ДИ)	1	0	—
Повышение температуры, n , % (ДИ)	20 43,5 (29,3–58,5)	65 16,5 (1,9–20,4)	$p < 0,001$ (Хи-квадрат Пирсона)
Изменение поведения (сознание), n	0	0	—

вирусной этиологии характерно повышение СРБ около 12 мг/л, а при бактериальных инфекциях в среднем 56 мг/л.

Поражение ЖКТ у пациентов из исследования наиболее часто протекало в виде гастроэнтерита, как в случае вирусной, так и в случае бактериальной этиологии.

Данное исследование показало первый опыт использования PEWS в детском инфекционном отделении у пациентов с симптомами ОКИ средней степени тяжести. В проведенном исследовании было установлено, что наиболее значимый риск ($p < 0,05$) в прогнозе ухудшения состоянии ребенка обусловлено изменением состояния сердечно-сосудистой системы (67,4% ДИ (53,7–80,8) в Г1 и 23,4% ДИ (19–28,1) в Г2) по сравнению с дыхательной системой (26,1% ДИ (13,6–37,7) в Г1 и 6,1% ДИ (3,8–8,7) в Г2), что подтверждается в ранее проведенном исследовании у детей с острыми респираторными инфекциями [20]. У всех пациентов из выборки ОКИ протекала в среднетяжелой форме, пациенты с PEWS ≥ 3 балла требовали к себе повышенного внимания со стороны медицинского персонала и имели более высокие риски ухудшения без дополнительного медицинского вмешательства. Благодаря своевременной эскалации терапии и более частому мониторингу у де-

тей с баллом 3 и выше по шкале PEWS (Г1) средний кой-день не отличался от детей с низким риском клинического ухудшения (Г2).

Заключение

Таким образом, в проведенном нами исследовании впервые в РФ применен опыт использования шкалы PEWS в педиатрической практике у пациентов с кишечными инфекциями с целью раннего выявления риска развития клинического ухудшения. Можно полагать, что наиболее значимый риск в прогнозе ухудшения состоянии ребенка с острой кишечной инфекцией, также как и с острой респираторной инфекцией, обусловлен преимущественно нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, что связано с развитием интоксикационного синдрома, сопровождающего любое инфекционное заболевание наряду со специфическими проявлениями.

Дальнейшее совершенствование шкалы PEWS и ее внедрение в клиническую практику оказания стационарной помощи детям с инфекционной патологией может значительно повысить эффективность работы врачей и медицинских сестер и стать ценным дополнением для принятия решений дальнейшего алгоритма ведения пациента.

Список литературы:

1. GBD Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17:909–948
2. World Health Organization. Diarrhoeal disease. 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (Accessed April 25, 2019)
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023:368.
4. Клинические рекомендации «Ротавирусный гастроэнтерит у детей» год утверждения 2023. Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» Межрегиональ-

References:

1. GBD Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17:909–948
2. World Health Organization. Diarrhoeal disease. 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (Accessed April 25, 2019)
3. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2022» M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023:368. (In Russ.)
4. Clinical recommendations «Rotavirus gastroenteritis in children» approved in 2023. International public organization «Euro-Asian Society for Infectious

- ная общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области».
5. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O'Ryan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 9; 3:17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83.
 6. Острые кишечные инфекции в практике врача-педиатра: учеб. Пособие. Д.А. Валишин, Т.Д. Просвиркина, С.А. Ларшутин, Т.А. Хабелова, О.И. Кутуев. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ, 2020:86.
 7. Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Луценко В.В., Сахарова А.А., Козлова А.А., Корсунский А.А., Галеева Е.В. Клинический случай тяжелой сальмонеллезной инфекции, осложненной острым повреждением почек у ребёнка 8 лет. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):61–64. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-61-64>
 8. Trubey R, Huang C, Lugg-Widger FV, Hood K, Allen D, Edwards D, Lacy D, Lloyd A, Mann M, Mason B, Oliver A, Roland D, Sefton G, Skone R, Thomas-Jones E, Tume LN, Powell C. Validity and effectiveness of paediatric early warning systems and track and trigger tools for identifying and reducing clinical deterioration in hospitalised children: a systematic review. *BMJ Open*. 2019 May 5; 9(5):e022105. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022105.
 9. Lambert V, Matthews A, MacDonell R, Fitzsimons J. Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: a systematic review. *BMJ Open*. 2017 Mar 13; 7(3):e014497. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014497.
 10. Chapman SM, Wray J, Oulton K, Pagel C, Ray S, Peters MJ. 'The Score Matters': wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child*. 2017 Jun; 102(6):487–495.
 11. The Irish Paediatric Early Warning System (PEWS). User manual. 2nd Edition, updated May 2017.
 12. McElroy T, Swartz EN, Hassani K, Waibel S, Tuff Y, Marshall C, Chan R, Wensley D, O'Donnell M. Implementation study of a 5-component pediatric early warning system (PEWS) in an emergency department in British Columbia, Canada, to inform provincial scale up. *BMC Emerg Med*. 2019 Nov 27; 19(1):74. doi: 10.1186/s12873-019-0287-5.
 13. Chong SL, Goh MSL, Ong GY, Acworth J, Sultana R, Yao SHW, Ng KC; International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) and ILCOR Pediatric Life Support Task Force. Do paediatric early warning systems reduce mortality and critical deterioration events among children? A systematic review and meta-analysis. *Resusc Plus*. 2022 Jun 29; 11:100262. doi: 10.1016/j.resplu.2022.100262.
 14. Mirochnick E, Graetz DE, Ferrara G, Puerto-Torres M, Gillipelli SR, Elish P, Muniz-Talavera H, Gonzalez-Ruiz A, Armenta M, Barra C, Diaz-Coronado R, Hernandez C, Juarez S, Loeza JJ, Mendez A, Montalvo E, Penafiel E, Pineda E, Agulnik A. Multilevel impacts of a pediatric early warning system in resource-limited pediatric oncology hospitals. *Front Oncol*. 2022 Oct 12; 12:1018224. doi: 10.3389/fonc.2022.1018224.
 15. Wang L, Zheng S, Wang Q, Ma J, Zhang S, Ma J, Ma Y, Chang C, Cui Y. Emergency Nursing Based on PEWS can Improve the Condition of Children with Acute Asthma. *Altern Ther Health Med*. 2023 Nov 17:AT9854.
 16. Cheng Y, Zhang X, Zhang J, Lu G. The application of pediatric early warning score (PEWS) in emergency observation room. *J Pediatr Nurs*. 2022 Sep-Oct; 66:1–5. doi: 10.1016/j.pedn.2022.05.011.
 17. Методика применения шкалы PEWS при оказании стационарной помощи детям (Учебно-методическое пособие для среднего медицинского персонала) Методические рекомендации № 26. Департамент здравоохранения города Москвы, 2023.
 18. Солодовникова О.Н., А.Ю. Дягилева, А.А. Еровиченков, Д.В. Трошчанский и др. Опыт стандартизации подходов к раннему выявлению рисков клинического ухудшения у пациентов детского возраста в инфекционном стационаре. *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18(1):8–15.
 19. Солодовникова О.Н., А.Ю. Дягилева, А.А. Еровиченков, Ю.Н. Хлыпова, С.К. Пылаева, Е.А. Артамонова, Е.Ю. Пылаева, А.Ю. Берестовская, Д.В. Трошчанский, А.Е. Цыганков, Ф.А. Агеев, Д.Н. Проценко. Раннее выявление рисков клинического ухудшения у пациентов детского возраста при острых респираторных вирусных инфекциях. *Детские инфекции*. 2023; 22(2):12–17. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-12-17
 20. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Соколова Н.В., Сахарова А.А., Крылатова Н.И., Галеева Е.В., Корсунский А.А., Кашченко О.А. Бактериальные диареи у госпитализированных детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(4):12–18. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-12-18>
 21. Diseases» Interregional public organization «Association of Infectious Disease Doctors of St. Petersburg and Leningrad Region» (In Russ.)
 5. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O'Ryan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 9; 3:17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83.
 6. Acute intestinal infections in the practice of a pediatrician: textbook. Allowance. D.A. Valishin, T.D. Prosvirkina, S.A. Larshutin, T.A. Khabelova, O.I. Kutuev. Ufa: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU, 2020:86. (In Russ.)
 7. Kovalev O.B., O.V. Molochkova, V.V. Lutsenko, A.A. Sakharova, A.A. Kozlova, A.A. Korsunsky, E.V. Galeeva. A clinical case of severe salmonella infection complicated by acute kidney injury in an 8-year-old child. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):61–64. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-61-64
 8. Trubey R, Huang C, Lugg-Widger FV, Hood K, Allen D, Edwards D, Lacy D, Lloyd A, Mann M, Mason B, Oliver A, Roland D, Sefton G, Skone R, Thomas-Jones E, Tume LN, Powell C. Validity and effectiveness of paediatric early warning systems and track and trigger tools for identifying and reducing clinical deterioration in hospitalised children: a systematic review. *BMJ Open*. 2019 May 5; 9(5):e022105. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022105.
 9. Lambert V, Matthews A, MacDonell R, Fitzsimons J. Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: a systematic review. *BMJ Open*. 2017 Mar 13; 7(3):e014497. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014497.
 10. Chapman SM, Wray J, Oulton K, Pagel C, Ray S, Peters MJ. 'The Score Matters': wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child*. 2017 Jun; 102(6):487–495.
 11. The Irish Paediatric Early Warning System (PEWS). User manual. 2nd Edition, updated May 2017.
 12. McElroy T, Swartz EN, Hassani K, Waibel S, Tuff Y, Marshall C, Chan R, Wensley D, O'Donnell M. Implementation study of a 5-component pediatric early warning system (PEWS) in an emergency department in British Columbia, Canada, to inform provincial scale up. *BMC Emerg Med*. 2019 Nov 27; 19(1):74. doi: 10.1186/s12873-019-0287-5.
 13. Chong SL, Goh MSL, Ong GY, Acworth J, Sultana R, Yao SHW, Ng KC; International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) and ILCOR Pediatric Life Support Task Force. Do paediatric early warning systems reduce mortality and critical deterioration events among children? A systematic review and meta-analysis. *Resusc Plus*. 2022 Jun 29; 11:100262. doi: 10.1016/j.resplu.2022.100262.
 14. Mirochnick E, Graetz DE, Ferrara G, Puerto-Torres M, Gillipelli SR, Elish P, Muniz-Talavera H, Gonzalez-Ruiz A, Armenta M, Barra C, Diaz-Coronado R, Hernandez C, Juarez S, Loeza JJ, Mendez A, Montalvo E, Penafiel E, Pineda E, Agulnik A. Multilevel impacts of a pediatric early warning system in resource-limited pediatric oncology hospitals. *Front Oncol*. 2022 Oct 12; 12:1018224. doi: 10.3389/fonc.2022.1018224.
 15. Wang L, Zheng S, Wang Q, Ma J, Zhang S, Ma J, Ma Y, Chang C, Cui Y. Emergency Nursing Based on PEWS can Improve the Condition of Children with Acute Asthma. *Altern Ther Health Med*. 2023 Nov 17:AT9854.
 16. Cheng Y, Zhang X, Zhang J, Lu G. The application of pediatric early warning score (PEWS) in emergency observation room. *J Pediatr Nurs*. 2022 Sep-Oct; 66:1–5. doi: 10.1016/j.pedn.2022.05.011.
 17. The methodology of using the REWS scale in providing inpatient care to children (Educational and methodological manual for middle medical personnel) Methodological recommendations No. 26. Department of Health of the city of Moscow, 2023. (In Russ.)
 18. Solodovnikova O.N., A.U. Dyagileva, A.A. Erovichenkov, D.V. Troshyanskiy et al. Experience of standardizing approaches to early detection of clinical deterioration risks in pediatric patients in an infectious disease hospital. *Voprosi Prakticheskoy Pediatrii=Issues of Practical Pediatrics*. 2023; 18(1):8–15. (In Russ.)
 19. Solodovnikova O.N., A.Yu. Dyagileva, A.A. Erovichenkov, Yu.N. Khlypovka, S.K. Pylaeva, E.A. Artamonova, E.Yu. Pylaeva, A.Yu. Berestovskaya, D.V. Troshchanskaya, A.E. Tsygankov, F.A. Ageev, D.N. Protsenko. Early identification of risks of clinical deterioration in pediatric patients with acute respiratory viral infections. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(2):12–17. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-12-17
 20. Molochkova O.V., Kovalev O.B., Shamsheva O.V., Sokolova N.V., Sakharova A.A., Krylatova N.I., Galeeva E.V., Korsunsky A.A., Kashchenko O.A. Bacterial diarrhea in hospitalized children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-12-18>

Статья поступила 06.03.2024.

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

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

Клинические и патогенетические аспекты дисфункции симпатoadреналовых систем недоношенных новорожденных детей

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

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

Представлены результаты морфологического и клинико-функционального исследований центральных и периферических отделов симпатoadреналовых систем недоношенных новорожденных детей. По данным морфометрии умерших новорожденных наряду с выраженной незрелостью установлено стабильно сниженное количество нейроцитов шейно-грудных (звездчатых) ганглиев симпатической цепочки недоношенных детей, что может длительное время ограничивать уровень их двигательной активности. Низкая активность субкортикальных симпатoadреналовых систем, обусловленная антенатальным ингибированием под влиянием ряда факторов, может быть причиной синдрома общего угнетения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные дети, симпатическая нервная система

Developmental morphological characteristics of sympathetic ganglia in premature infants

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

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The results of morphological and clinical-functional studies of the central and peripheral departments of the sympathoadrenal systems of premature newborns are presented. According to the morphometry of deceased newborns, along with pronounced immaturity, a stably reduced number of neurocytes of the cervical-thoracic (stellate) ganglia of the sympathetic chain of premature infants was found, which can limit the level of their motor activity for a long time. Low activity of subcortical sympathoadrenal systems, due to antenatal inhibition under the influence of a number of factors, may be the cause of the syndrome of general depression of the central nervous system in premature infants.

Keywords: premature infants, sympathetic nervous system

Для цитирования: Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Ситникова Е.П., Успенская Т.Л., Кулибина О.В. Клинические и патогенетические аспекты дисфункции симпатoadреналовых систем недоношенных новорожденных детей. Детские инфекции. 2024; 23(2):22-26.

doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-22-26

For citations: Dashichev K.V., Olendar N.V., Sitnikova E.P., Uspenskaya T.L., Kulibina O.V. Developmental morphological characteristics of sympathetic ganglia in premature infants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-22-26

Информация об авторах:

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

Олендарь Наталья Владимировна (Olendar N.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; nolendar@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6443-6549>

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

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

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

Важная роль в постнатальной адаптации недоношенных детей принадлежит субкортикальным симпатoadреналовым системам, влияющим на различные процессы в организме ребенка и активность коры головного мозга [1]. Не менее значимой является функция периферических центров симпатической нервной системы, к которым относятся звездчатые (шейно-грудные) ганглии. Их формирование в онтогенезе происходит путем слияния трех каудальных шейных и верхнего грудного узлов. Звездчатые ганглии полифункциональны, имеют обширные связи с образованиями метасимпатической нервной системы, контролируя при этом функциональное состояние органов, включая двигательную сферу детей [2]. Неравномерное развитие этих структур в раннем онтогенезе рассматривается как возможная причина внезапной смерти детей в младенческом возрасте [3]. Поэтому изучение центральных и периферических симпатoadреналовых систем на раннем этапе развития необходимо для решения проблем клинической практики, возникающих в процессе выхаживания и развития преждевременно родившихся детей.

Цель исследования: выяснить структурные особенности периферического отдела симпатической нервной системы и оценить активность субкортикальных адренергических систем регуляции у недоношенных новорожденных детей при некоторых патологических состояниях.

Материалы и методы исследования

Клинико-функциональными методами обследовано 65 недоношенных новорожденных (НД) с гестационным возрастом 30–36 недель и массой тела при рождении 1200–2500 г, находившихся на выхаживании в специализированном стационаре второго этапа. Дети в тяжелом состоянии в исследование не включались. Группой сравнения являлись 20 здоровых доношенных детей в возрасте 5–7 дней, находившихся в учреждениях родовспоможения. Морфологическому исследованию были подвергнуты 17 умерших недоношенных детей с гестационным возрастом 27–36 недель и постнатальным возрастом 1–17 дней, а также 6 доношенных новорожденных в возрасте 1–11 дней. Причинами летального

исхода этих детей служили гипоксические и травматические перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС).

Недоношенным новорожденным детям дважды проводилось исследование по скрининг-схеме «Профиль раздражение/угнетение» [4] и регистрировались кардиоритмограммы методом кратковременной записи. С помощью диагностической системы «Валента+» определялись спектральные показатели вариабельности сердечного ритма — мощности быстрых (HF), медленных (LF) и сверхмедленных (VLF) волн. Для оценки функционального состояния субкортикальных адренергических систем было использовано отношение этих параметров — $(LF+VLF)/HF$ [5, 6]. В данной работе этот показатель был условно обозначен как коэффициент ОМБВ. В раннем неонатальном периоде проводились нейросонография (НСГ) и доплерометрия (ДМ) средней мозговой артерии. Гистологическому и морфометрическому исследованию были подвергнуты звездчатые ганглии симпатической нервной цепочки умерших новорожденных детей с помощью программно-технологического комплекса «Bio-scan» и окуляромикрометра МОВ-1-15х. Цифровой материал обрабатывался по программе Statistica V.10. Использовался t-test критерий с верификацией методом Манн-Уитни и критерий Спирмена с определением коэффициента корреляции (КК) и его значимости (ЗК). Достоверными различие и корреляция считались при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди клинически обследованных недоношенных новорожденных были выделены 25 детей, у которых клинические симптомы патологии ЦНС (помимо признаков незрелости) отсутствовали (первая группа). Кроме того, были обследованы 40 недоношенных новорожденных с ведущим клинико-неврологическим синдромом общего угнетения ЦНС легкой или умеренной степени. По данным анализа динамики коэффициента ОМБВ, у новорожденных 1 группы значения показателя при первом и повторном исследовании были практически одинаковыми и сопоставимыми с доношенными (рис. 1).

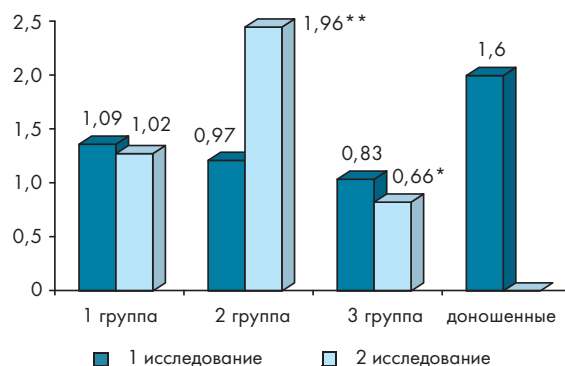


Рисунок 1. Динамика коэффициента ОМБВ

* — достоверное различие с доношенными,

** — достоверное различие между 2 и 3 группами

Picture 1. Dynamics of the coefficient of $(LF+VLF)/HF$

* — significant difference with full-term,

** — significant difference between groups 2 and 3

У детей с сопутствующим синдромом общего угнетения ЦНС при первом исследовании значения коэффициента не имели особенностей, но в динамике происходили их существенные изменения: они либо повышались, либо снижались, в связи с чем были выделены соответственно вторая и третья группы недоношенных новорожденных.

В акушерском анамнезе матерей во время беременности и родов у женщин в 1 группе достоверное преобладание какого-либо из патологических состояний не отмечено (рис. 2).

Во второй группе чаще выявлялись состояния, определявшие повышенный риск хронической и острой гипоксии плода. В третьей группе доминировали такие факторы, как токолитическая терапия симпатомиметиками и курение женщин. Показатели детей при рождении существенного различия не имели (табл. 1).

При нейросонографии в раннем неонатальном периоде у всех недоношенных новорожденных определялись признаки незрелости головного мозга (слабое развитие борозд и извилин на поверхности полушарий, полость Верге, полость прозрачной перегородки, задняя субкаллезная полость, участки повышенной эхогенности в белом и сером веществе полушарий). Значе-

Таблица 1. Характеристика недоношенных детей при рождении, $M \pm m$

Table 1. Characteristics of premature infants at birth

Показатели Indicators	Группы / Groups		
	1	2	3
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	33,7 ± 0,3	32,3 ± 0,7	32,7 ± 0,4
Масса тела, г / Body weight, g	2036 ± 66	1643 ± 152	1799 ± 86
Длина тела, см / Body length, cm	44,5 ± 0,5	41,3 ± 1,2	41,9 ± 0,6
Пондеральный индекс, усл. ед. / Ponderal index, conl. units.	45,5 ± 1,1	39,2 ± 2,3	42,8 ± 1,7
Окружность головы, см / Head circumference, cm	31,1 ± 0,3	29,4 ± 0,9	30,4 ± 0,6

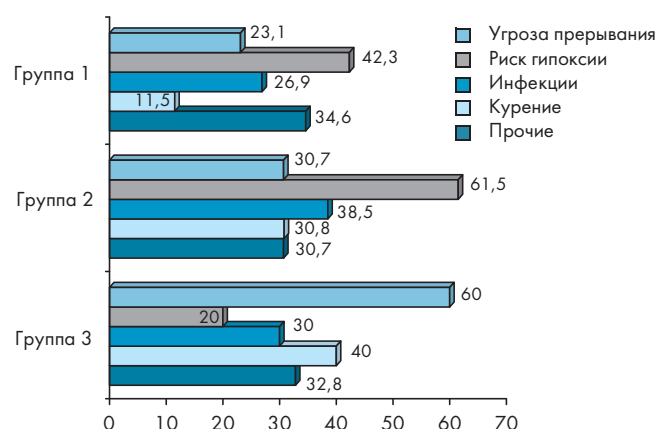


Рисунок 2. Частота неблагоприятных признаков течения беременности и родов, %

Picture 2. Frequency of adverse signs of pregnancy and childbirth, %

ния индекса резистентности артериальных сосудов головного мозга по данным ДМ у детей 1, 2 и 3 групп составляли соответственно $0,69 \pm 0,01$, $0,74 \pm 0,01$ и $0,73 \pm 0,02$ усл. ед. Данный показатель был достоверно выше у детей 2 группы.

По скрининг-схеме недоношенные дети 1 группы имели оценку неврологического статуса в диапазоне от $-0,2$ до $+0,2$ балла. Оценка неврологического статуса по скрининг-схеме у детей 2 и 3 групп была в диапазоне от $-0,21$ до $-1,0$ балла. При корреляционном анализе первая оценка неврологического статуса по данной методике у детей 2 группы имела положительную связь с гестационным возрастом и отрицательную — с постнатальным возрастом (коэффициент корреляции составил соответственно $0,59$ и $-0,60$). У детей 3 группы отмечена тесная положительная связь при повторном исследовании с коэффициентом ОМБВ (коэффициент корреляции составил $0,77$).

При гистологическом исследовании звездчатых ганглиев умерших недоношенных новорожденных аргирофильный каркас был представлен тонкими и прерывистыми фибриллами, артериальные сосуды имели тонкие стенки с тонкими и прерывистыми внутренними эластическими мембранами стенок. Клетки ганглиев недоношенных детей отличались вытянутой (эллипсоидной) формой и обедненным содержанием гликогена в цитоплазме.

Изучение внутриклеточной структуры в срезах узлов производилось на неповрежденных нейронах (рис. 3).

При морфометрическом анализе клеточного пула ганглиев недоношенные дети были разделены на две группы с гестационным возрастом ≤ 33 и $34-36$ недель. Различия количества нейроцитов в правых и левых ганглиях у новорожденных было несущественным, поэтому определялись и анализировались усредненные количественные показатели для обоих узлов. Число нейроцитов в одном ганглии было минимальным у глубоко недоношенных новорожденных (табл. 2).

Различия диаметров клеток между группами не было, но у глубоко недоношенных новорожденных отмечен значительный разброс размеров от минимальных значений до значительных, превышающих таковые у более зрелых детей. Коэффициент вытянутости нейроцитов (отношение наибольшего диаметра к наименьшему отдельной клетки) имел наибольшую величину у глубоко недоношенных новорожденных.

При корреляционном анализе отмечена положительная связь общего количества нейроцитов в одном ганглии (суммарно в обеих группах недоношенных детей) с гестационным возрастом и диаметром нейроцитов с постнатальным возрастом. Коэффициент вытянутости клетки имел отрицательную связь с гестационным возрастом (коэффициент корреляции соответственно составил $0,52$, $0,70$ и $-0,66$).

Динамика коэффициента ОМБВ отражает гиперфункцию субкортикальных симпатoadреналовых систем у детей 2 группы, действовавшую как компенсаторный фактор, активизирующий функциональное состояние коры головного мозга, также способствуя купированию синдрома общего угнетения ЦНС. Повышенный риск гипоксии плода в акушерском анамнезе матерей, а также более высокий индекс резистентности артериальных сосудов головного мозга и прямая корреляционная связь с гестационным возрастом у детей этой группы свидетельствовали о гипоксически-ишемическом генезе синдрома общего угнетения ЦНС. У детей 3 группы низкие значения коэффициента ОМБВ и его прямая корреляция с оценкой неврологического статуса свидетельствовали о гиподинамическом состоянии субкортикальных симпатoadреналовых систем при отсутствии маркеров первичного поражения коры головного мозга. С точки зре-

Таблица 2. Показатели морфометрии нейроцитов звездчатых ганглиев, $M \pm m$

Table 2. Morphometry indices of neurocytes of stellate ganglia, $M \pm m$

Показатели Indicators	Недоношенные дети Premature infants		Доношенные дети Full-term infants
	ГВ ≤ 33 нед.	ГВ $34-36$ нед.	
Количество клеток в 1 ганглии / The number of cells in 1 ganglion	$24185 \pm 2406^*$	30123 ± 4306	48580 ± 1016
Средний диаметр клеток, мкм / The average diameter of the cells, microns	$7,8 \pm 0,6$	$7,3 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,3$
Коэффициент вытянутости клеток, усл. ед. / Coefficient of elongation of cells, conl. units.	$1,7 \pm 0,03^{**}$	$1,5 \pm 0,01^*$	$1,6 \pm 0,02$

* — достоверное различие с доношенными (significant difference with full-term babies),

** — достоверное различие между группами недоношенных детей (significant difference between groups of premature babies)

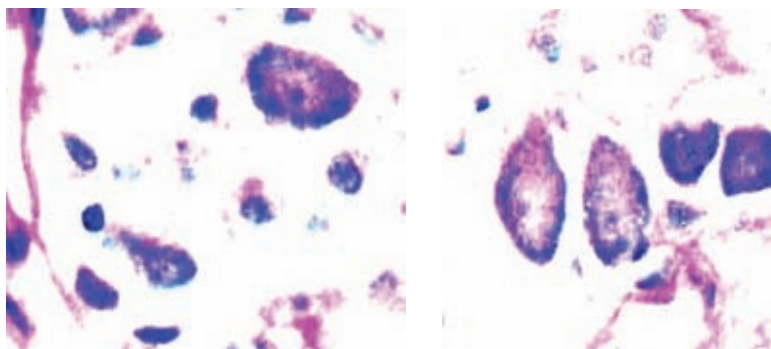


Рисунок 3. Нейроциты шейно-грудных ганглиев недоношенного (1) и доношенного (2) новорожденных детей. Окраска — ШИК-реакция, увеличение — 400
Picture 3. Neurocytes of the cervical-thoracic ganglia of premature (1) and full-term (2) infants. Coloring is a PAS-reaction, magnification is 400

ния причины снижения активности этих систем обратили на себя внимание такие доминирующие факторы акушерского анамнеза матерей, как токолитическая терапия симпатомиметиками и курение женщин. При угрозе преждевременного прерывания беременности для её пролонгирования женщинам назначались препараты, обладавшие токолитическим действием. С этой целью использовались адреномиметики, считавшиеся наиболее эффективными [7]. У курящих женщин повышение уровня адреномиметиков в крови беременных вызывает алкалоид никотин, который возбуждает Н-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и увеличивает выделение ими катехоламинов. Кроме того, никотин оказывает прямое фармакологическое воздействие на периферические постганглионарные симпатические нервные окончания с увеличением выброса норадреналина [8, 9]. Фундаментальные положения физиологии позволяют полагать, что адреномиметики, попадая в организм плода с материнской кровью в избыточном количестве, становятся конкурентами и по принципу отрицательной обратной связи способны ингибировать активность субкортикальных систем, генерирующих катехоламины и стимулирующих ЦНС. Этому способствовало поступление агентов с плацентарной кровью в головной мозг через фетальные коммуникации, минуя печень [10]. После рождения эффект ингибирования субкортикальных стимулирующих систем сохранялся, что обуславливало низкую активность коры головного мозга и клинику «вторичного» синдрома общего угнетения ЦНС.

По данным морфологического исследования количество нейроцитов в звездчатых ганглиях у недоношенных новорожденных снижено прямо пропорционально степени незрелости детей. Отсутствие корреляционной связи количества нейроцитов с постнатальным возрастом свидетельствует о прекращении новообразования клеток после рождения. При гистологии ганглиев клетки в состоянии митоза не были обнаружены. Апоптоз нейроцитов, для которого характерен процесс обезвоживания и «сморщивания» клеток [1], также не установ-

лен, поскольку в исследуемых препаратах пораженные нейроциты погибали путем лизиса с предварительным увеличением их размеров в результате острого набухания или гидропической вакуолизации. В экспериментальной работе было показано, что у новорожденных животных количество клеток в звездчатых узлах уменьшалось в результате апоптоза [11]. В нашем наблюдении на основании результатов гистологии и стабильности количественной характеристики клеток можно предполагать, что у недоношенных новорожденных постнатальный апоптоз нейроцитов в ганглиях либо был отсрочен, либо этот процесс вообще отсутствовал, что можно условно рассматривать как компенсаторный фактор. В то же время, у недоношенных детей в ганглиях имели место адаптационные процессы в виде появления крупных отдельных клеток с повышенным количеством внутриклеточных структур. В целом, размеры клеток в ганглиях с возрастом увеличивались и более интенсивно этот процесс происходил у глубоконедоношенных детей. Учитывая «объединительный» онтогенез звездчатых ганглиев, есть основание полагать, что отмеченные морфологические особенности этих структур у недоношенных новорожденных характерны для всего ганглионарного аппарата периферического отдела симпатической нервной системы. Следствием этого могло быть снижение адаптационных возможностей детей и ограничение их двигательной активности.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у недоношенных новорожденных детей по данным анализа динамики спектральных параметров ВСР может иметь место высокая и низкая активность субкортикальных симпатoadреналовых систем, являясь соответственно либо компенсаторным механизмом, либо этиологическим фактором синдрома общего угнетения ЦНС. Сниженное клеточное обеспечение и незрелость ганглионарного аппарата симпатической нервной системы у недоношенных новорожденных детей могут потенцировать патологические состояния ЦНС.

Список литературы:

1. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Нейрофизиология: физиология ЦНС. В 2 ч. Часть 1: учебник для вузов. 2-е изд., испр. и доп. М.: Издательство Юрайт, 2020.
2. Ноздрачев А.Д., Фатеев М.М. Звездчатый ганглий. Структура и функции. СПб: «Наука», 2002.

References:

1. Tsikin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. Neurophysiology: physiology of the central nervous system. M.: Yurayt Publishing House, 2020. (In Russ.)
2. Nozdachev A.D., Fateev M.M. Stellate ganglion. Structure and functions. St. Petersburg: Nauka, 2002. (In Russ.)

3. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Otero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004; 109(15):1826-33. doi: 10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E.
4. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
5. Дашичев К.В., Н.В. Олендарь, О.В. Кулибина, Е.П. Ситникова, Т.В. Виноградова. К патогенезу синдрома общего угнетения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей. *Детские инфекции*. 2022; 21(1):23–28. doi:10.22627/2072-8107-2022-21-1-23-28
6. Курьянова Е. В., Трыасучев А. В., Ступин В.О., Жукова Ю. Д., Горст Н. А. Влияние блокады вегетативных ганглиев М-холино и β -адренорецепторов миокарда на вариабельность сердечного ритма крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020; 106(1):17–30.
7. Троханова О.В., Гурьев Д.П., Брянцев М.Д., Гурьева Д.Д., Дылинова Ю.О., Гумукова Ф.Б. Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии. *Доктор.Ру*. 2017; 13(142)–14(143):37–43.
8. Харкевич Д.А. (ред.). *Фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
9. Меньшов В.А., Трофимов А.В., Загурская А.В. Никотин в различных системах его доставки и его влияние на вариабельность сердечного ритма. *Практическая онкология*. 2020; 4(21):327–43.
10. *Клиническая фармакология: национальное руководство*. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
11. Маслюков П.М. Нейронная организация, проводящие пути и связи звездчатого ганглия кошки в постнатальном онтогенезе: Автореф. дисс. ... д.м.н. специальность 14.00.02. Санкт-Петербург, 2003.
3. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Otero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004; 109(15):1826–33. doi: 10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E.
4. Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. M.: MEDpress-inform, 2013. (In Russ.)
5. Dashichev K.V., N.V. Olendar, O.V. Kulibina, E.P. Sitnikova, T.V. Vinogradova. About pathogenesis of depressive state of central nervous system in premature infants. *Detskii Infektsii=Children Infections*. 2022; 21(1):23–28. doi:10.22627/2072-8107-2022-21-1-23-28 (In Russ.)
6. Kuryanova E. V., Tryasuchev A.V., Stupin V.O., Zhukova Yu. D., Gorst N. A. The effect of blockade of vegetative ganglia of M-cholino and β -adrenoceptors of the myocardium on heart rate variability in rats. *Rossiiskij Fiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova=Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2020; 106(1):17–30. (In Russ.)
7. Trokhanova O.V., Guriev D.L., Bryantsev M.D., Gurieva D.D., Dylina Yu.O., Gumukova F.B. Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens. *Doktor.Ru=Doctor.Ru*. 2017; 13(142)–14(143):37–43. (In Russ.)
8. Harkevich D.A. (ed.). *Pharmacology*. M.: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.)
9. Menshov V.A., Trofimov A.V., Zagurskaya A.V., Berdnikova N.G., Yablonskaya O.I. Nicotine in various delivery systems of it and its effect on the heart-rate variability. *Prakticheskaya Onkologiya=Practical Oncology*. 2020; 4(21):327–43. (In Russ.)
10. Belousov Y.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. (eds.) *Clinical Pharmacology: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)
11. Maslyukov P.M. Neural organization, pathways and connections of the stellate ganglion of a cat in postnatal ontogenesis: Abstract diss. ... MD. St. Petersburg, 2003. (In Russ.)

Статья поступила 09.03.24

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

Серотиповый спектр *S. pneumoniae* у детей после внедрения пневмококковой вакцины в Узбекистане

ШАМАНСУРОВА Э. А.¹, КОСТИНОВ М. П.²

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Цель: оценка влияния вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* на серотиповый спектр пневмококка.

Материалы и методы. Бактериологическое исследование носоглоточной слизи 247 здоровых детей, посещающих детский сад, а также серотипирование полученных образцов. Специфический иммунный ответ на различные серотипы *S. pneumoniae* определяли методом ИФА.

Результаты. Бактериологическое исследование носоглоточной слизи 247 здоровых детей, посещающих детский сад показало, что у 35,6% (20) практически здоровых детей выделена *S. pneumoniae*. При серотипировании выделенных образцов наиболее часто встречались серотипы пневмококка 15A/F, 6 A/B, 9 A/V и 9 F, далее по частоте 5 и 7 A/F, 23F серотипы. Изучение специфических антител к пневмококку у вакцинированных детей показал высокий уровень иммунного ответа. Таким образом, установлено, что вакцинация коммерческими пневмококковыми вакцинами защищает большую часть привитых детей. Для оценки эффективности вакцинации необходимо изучение циркуляции серотипов у детей после вакцинации.

Ключевые слова: *S. pneumoniae*, вакцинация, серотипы, иммунный ответ

Serotype spectrum of *S. pneumoniae* in children after the introduction of pneumococcal vaccine in Uzbekistan

Shamansurova E. A.¹, Kostinov M. P.²

¹Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan

²Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

Assessment of the effect of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* on the serotype spectrum of pneumococcus.

Materials and methods. Bacteriological study of nasopharyngeal mucus of 247 healthy children attending kindergarten, as well as serotyping of the obtained samples. The specific immune response to various serotypes of *S. pneumoniae* was determined by ELISA.

Results. A bacteriological study of nasopharyngeal mucus from 247 healthy children attending kindergarten showed that *S. pneumoniae* was isolated from 35.6% (20) of practically healthy children. When serotyping the isolated samples, the most common pneumococcal serotypes were 15A/F, 6 A/B, 9 A/V and 9 F, then in frequency 5 and 7 A/F, 23F serotypes. A study of specific antibodies to pneumococcus in vaccinated children showed a high level of immune response. Thus, it was found that vaccination with commercial pneumococcal vaccines protects the majority of vaccinated children. To assess the effectiveness of vaccination, it is necessary to study the circulation of serotypes in children after vaccination.

Keywords: *S. pneumoniae*, vaccination, serotypes, immune response

Для цитирования: Шамансурова Э.А., Костин М.П. Серотиповый спектр *S. pneumoniae* у детей после внедрения пневмококковой вакцины в Узбекистане. Детские инфекции. 2024; 23(2):27-30. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-27-30

For citations: Shamansurova E.A., Kostinov M.P. Serotype spectrum of *S. pneumoniae* in children after the introduction of pneumococcal vaccine in Uzbekistan. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2024; 23(2):27-30. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-27-30

Информация об авторах:

Шамансурова Эльмира Амануллаевна (Shamansurova E.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Семейного врача Ташкентского педиатрического медицинского института; elmira_sh2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1670-2675>

Михаил Петрович Костин (Kostinov M.), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова; monolit.96@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Проблема диагностики и лечения пневмококковых заболеваний продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современном здравоохранении. Самым эффективным и экономически выгодным методом профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация. По данным ВОЗ, «...вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией» [1]. Следовательно, необходимы разработка и внедрение мероприятий для профилактики этих болезней у детей. Согласно позиции ВОЗ, «...во многих странах рутинное применение пневмококковых конъюгированных вакцин резко сократило число случаев серьезных заболеваний, вызванных этим микроорганизмом», в том числе пневмонией» [2, 3].

Учитывая серотиповое разнообразие пневмококка особо важным представляется изучение циркулирующих патогенных штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Для оценки эффективности вакцинации наибольшего внимания заслуживает изучение влияния вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* на частоту респираторных заболеваний у де-

тей, а также серотиповый спектр пневмококка у детей раннего возраста [4, 5, 6].

В мировой практике особое внимание уделяется исследованиям по изучению современного серотипового пейзажа пневмококков [7]. Массовая иммунизация пневмококковыми вакцинами в течение нескольких лет резко снизило частоту инвазивных пневмококковых инфекций, ассоциированных с вакцинными штаммами пневмококка [8]. Однако спектр циркулирующих серотипов *Streptococcus pneumoniae* может варьировать в разных странах, поэтому требуются региональные данные о наиболее актуальных серотипах пневмококка для создания новых вакцин и изучения их эпидемиологической эффективности. В связи с этим изучение серотипового пейзажа после внедрения вакцины, а также оценка влияния вакцинации на заболеваемость является чрезвычайно актуальным.

В Узбекистане авторами определен спектр циркулирующих серотипов пневмококка до введения в обязательный календарь профилактических прививок вакцины против *Streptococcus pneumoniae*. Однако для оценки эффективности вакцинации необходимы данные о заболеваемости

Таблица 1. Схема вакцинации детей против пневмококковой инфекции
Table 1. Children's vaccination schedule

Возраст начала вакцинации	Доза	Количество доз	Схема
От 2 до 6 мес.	0,5 мл	2 + 1 ревакцинация	2 + 1: две дозы с интервалом не менее 4-х недель между введениями. Первая доза вводилась в 2 месяца жизни, вторая — с 3-х месяцев жизни. Ревакцинация проводилась однократно в 12 месяцев.

ти, а также о серотиповом спектре пневмококка после включения вакцинации в календарь профилактических прививок. Данные о заболеваемости и серотиповом пейзаже пневмококковых инфекций могут рассматриваться как критерий прогноза эффективности национальных программ вакцинации [9, 10, 11].

Особенно актуальным является изучение носительства *Streptococcus pneumoniae*, т.к. носительство пневмококка приводит к распространению пневмококковых заболеваний у контактных детей. Малоизученным остаётся изучение серотипового спектра *Streptococcus pneumoniae* после внедрения вакцинации.

Цель исследования — оценить влияние вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* на серотиповый спектр пневмококка у детей, посещающих детский сад.

Материалы и методы исследования

В соответствии с календарем профилактических прививок Республики Узбекистан вакцинация против пневмококковой инфекции проводится детям в плановом порядке

Таблица 2. Серотипы пневмококка, выделенные от здоровых детей
Table 2. Pneumococcal serotypes isolated from healthy children

Серотипы	Абс.	%
2	5	3,2
3	3	1,9
5	11	7,1
6A/B	16	10,4
7A/F	11	7,1
9A/V	15	9,7
9L/N	8	5,2
11A/D	1	0,6
12A/B/F/44/46	2	1,3
14	13	8,4
15A/F	19	12,3
16A/F	4	2,6
17A/F	2	1,3
18A/F	1	0,6
19A	6	3,9
19F	14	9,1
22A/F	4	2,6
23F	9	5,8
23A	7	4,5
33A/F/37	3	1,9
Всего	154	100

в возрасте 2, 3 месяцев с минимальным интервалом в 4 недели и введением бустер дозы в 12 месяцев (табл. 1).

Проведено бактериологическое исследование носоглоточной слизи 247 здоровых детей в возрасте от 2,5 до 6 лет, посещающих детский сад, а также серотипирование полученных образцов в бактериологической лаборатории НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз, а также серотипирование полученных образцов в бактериологической лаборатории НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз. Все 247 ребенка получили трехкратную вакцинацию против пневмококковой инфекции. Специфический иммунный ответ на вакцинацию определяли методом ИФА у 26 детей в НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва.

Результаты и их обсуждение

Определение серотиповой принадлежности культур *S. pneumoniae* показало, что наиболее часто встречались серотипы пневмококка 15A/F, 6 A/B, 9 A/V и 9 F, далее по частоте — 5 и 7 A/F, 23F серотипы (табл. 2).

Для оценки эффективности вакцинации также важно знать уровень специфических антител к каждому полисахаридному компоненту вакцины в сыворотках крови. Показатель сероконверсии является показателем иммунного ответа.

Рабочей группой экспертов ВОЗ в качестве иммунологического коррелята эффективности был определен показатель сероконверсии, т.е. доля лиц с уровнем типоспецифических антител класса IgG в концентрации выше 0,35 мкг/мл после вакцинации [12, 13].

С целью оценки гуморального иммунного ответа к пневмококку мы провели исследование крови 26 детей, находившихся на стационарном лечении с диагнозом внебольничная пневмония, получивших 3-кратную вакцинацию (2 + 1) Преვენар-13 (11 детей) или 10-валентной вакциной (15 детей). В качестве контрольной группы были исследованы сыворотки крови 12 детей без пневмонии (дети, находившиеся в стационаре по поводу различных хирургических состояний (вывих предплечья, травма носа, калькулезный холецистит и пр.), не получавших вакцинацию против пневмококка.

Для оценки иммунологической эффективности мы определяли специфические анти-SPP IgG антитела к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* с помощью ИФА у иммунизированных детей не ранее чем через 2 месяца после последнего введения вакцин. При анализе сывороток детей с ВП ($n = 11$), вакцинированных 13-валентной вакциной (табл. 3) было установлено, что уровень специфических антител к отдельным КПС в них находится в диапазоне значений — от 35 у. е. к КПС Pn-9N до 101 у. е. к КПС Pn-23F.

При этом средний нижний предел для большинства КПС составлял 30 — 40 у. е., а верхний — около 60—100 у. е. Расчет среднего значения уровня антител показал, что для большинства КПС он находился на уровне 40—50 у. е. ($p < 0,05$). При этом для КПС Pn-23F был больше 100 у. е., что связано с наличием лиц с высоким уровнем антител (АТ) к нему. Проведенные исследования показали, что у

Таблица 3. Уровни IgG к отдельным капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у детей, вакцинированных Prevenar-13 и Пневмосил, и невакцинированных детей (у.е.) (контрольная группа)
Table 3. Level of IgG to individual capsular polysaccharides of *S. pneumoniae* and vaccines Prevenar-13 and Pneumasil in vaccinated and unvaccinated children (a.u.)

	Контрольная группа	Основная группа	
		Превенар-13	Пневмосил
Pn1	53,2 ± 9,7	67,4 ± 22,6	40,6 ± 8,3 [^]
Pn 3	54,9 ± 13,9	41,3 ± 6,4	33,2 ± 3,8 ^{*^}
Pn 4	56,4 ± 16,5	44,2 ± 6,4	42,2 ± 4,2
Pn 5	60,5 ± 16,3	53,9 ± 10,9	46,7 ± 5,3 [*]
Pn 6A	41,8 ± 8,6	41,4 ± 7,9	33,2 ± 3,0 [^]
Pn 6B	46,9 ± 11,4	41,7 ± 5,8	40,2 ± 4,1
Pn 7F	41,7 ± 10,1	38,8 ± 6,7 [*]	42,4 ± 7,2
Pn 9N	43,7 ± 10,1	35,1 ± 4,5	37,1 ± 5,6
Pn 9V	49,8 ± 12,6	47,0 ± 6,9	49,9 ± 7,9
Pn 14	58,5 ± 10,4	53,4 ± 9,4	49,4 ± 6,9 ^{*^}
Pn 15B	63,1 ± 8,4	44,8 ± 6,9 [*]	36,3 ± 4,3 ^{*^}
Pn 18C	45,8 ± 10,9	63,0 ± 26,3 [*]	30,5 ± 2,6 ^{*^}
Pn 19A	55,6 ± 14,7	50,1 ± 6,6	62,7 ± 17,8 [*]
Pn 19F	61,9 ± 18,7	59,1 ± 14,8	42,1 ± 3,9 ^{*^}
Pn 23F	55,9 ± 11,8	101,0 ± 29,3 [*]	54,1 ± 11,9 [^]

* — достоверность данных по отношению к контрольной группе (* — $P < 0,05$); ^ — достоверность данных по отношению к группе вакцинированных детей до 2020 года (^ — $P < 0,05$)

всех детей контрольной группы (11 детей) определяли диагностически значимый уровень IgG к одному или одновременно к нескольким КПС.

При анализе сывороток детей, вакцинированных 10-валентной вакциной, было установлено, что уровень специфических АТ к отдельным КПС находился в более низком диапазоне значений (30–40 у. ед.), чем у вакцинированных Превенар-13.

Установлено, что после вакцинации Превенар-13 наиболее часто вырос уровень IgG к КПС Pn-1, Pn-18C и значительно вырос уровень антител к Pn-23 (в 2 раза) что, вероятно, свидетельствует о более высокой иммуногенности этих КПС в составе Превенар-13. Наиболее слабым было повышение уровня АТ к КПС Pn-3, 4, 6A, 6B, 7F, 9N, 9V, 14, 15B. Дети, вакцинированные 10 — валентной вакциной, имели уровни антител к 70% КПС (Pn 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9N, 9V, 14, 15B) достоверно ниже, чем вакцинированные Превенар-13. Следует отметить, что у вакцинированных 10-валентной вакциной значительно увеличились уровни антител только к двум КПС (Pn 19A и 7F).

В таблице 3 представлены уровни IgG к отдельным капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у детей, вакцинированных Prevenar-13 и Пневмосил, и невакцинированных детей (у.е.) (контрольная группа).

В контрольной группе детей (не получавших вакцинацию) для Pn1 средний уровень АТ составил 53,2 у.е. ($p < 0,05$). Однако средние значения для КПС Pn-3, Pn-14, Pn-7F, Pn-5, Pn-15B и Pn-19F у непривитых детей были выше в 1,3–1,5 раз. Для других КПС (Pn-6A, Pn-6B, Pn-9N, Pn-4, Pn-9V) разница была недостоверной.

Был проведен анализ частоты повышения уровня антител к каждому КПС в поствакцинальном периоде. Уровень специфических АТ у этих детей несколько превышал диапа-

зон значений у лиц первых двух групп. Особенностью было то, что нижний предел значений уровня АТ для большинства КПС был более высоким и составлял около 40–60 у. е. Средние значения для всех КПС находились на уровне 41–63 у.е. Эти данные, на наш взгляд, указывают на то, что невакцинированные дети этой группы уже неоднократно встречались с пневмококковой инфекцией. Максимальное увеличение среднего уровня специфических IgG (1,7 раза) наблюдали только к КПС Pn-19F, а минимальное — к КПС Pn-9N. Следует отметить, что вакцина Prevenar-13 не содержит КПС Pn-9N, вероятно, поэтому нарастание уровня АТ к этому полисахариду не было отмечено у детей, получивших вакцину.

Таким образом, анализ этих же сывороток показал более высокий уровень IgG в поствакцинальном периоде к вакцине Prevenar-13, чем к 10-валентной вакцине (в 1,3–2 раза).

Закключение

Преобладающими серотипами у выделенных штаммов *S. pneumoniae* явились 1, 5 и 6A серотип. Далее по частоте были 2, 3, 4, 6 B, 19F.

При исследовании сывороток крови на специфические антитела наиболее высокий уровень IgG к 15 КПС пневмококка в довакцинальном периоде демонстрировали сыворотки невакцинированных детей контрольной группы. На втором месте по уровню АТ к КПС пневмококка были сыворотки детей, получивших Превенар-13, а на третьем — сыворотки крови детей, вакцинированных 10 валентной вакциной. У вакцинированных Превенар-13 наиболее высокий уровень антител наблюдался к КПС 23F (более 100 у.е.), наиболее низкий к КПС отсутствующих в 13-валентной вакцине серотипов (9N, 15B). Тот факт, что дети, привитые 10-валентной вакциной имели уровень антител достоверно ниже, чем

привитые 13-валентной вакциной, по-видимому, можно объяснить большей эффективностью последней.

Сравнительно низкий уровень антител у привитых детей с ВП по сравнению контрольной группой детей без пневмонии и непривитых позволяет предположить, что вакцинация коммерческими пневмококковыми вакцинами детей с возможно измененным иммунным статусом или болеющих бронхо-легочными заболеваниями зачастую не приводит к повышению уровня специфических АТ ко всем КПС, входящим в состав вакцины. Однако к некоторым серотипам выявлены высокие уровни антител (19А, 23F). С другой стороны, высокий уровень специфических антител у детей контрольной группы можно объяснить отсутствием у них заболеваний, приводящих к иммунодефицитному состоянию и вследствие

этого к хорошему иммунному ответу. Можно также предположить, что часть этих детей переболела пневмококковой инфекцией ранее. Возможна также поликлональная активация иммунного ответа каким-либо другим агентом. Наиболее важным, на наш взгляд, результатом данных исследований была констатация того факта, что после иммунизации пневмококковыми вакцинами в сыворотках многих обследованных детей отмечается защитный уровень антител.

Таким образом, установлено, что вакцинация коммерческими пневмококковыми вакцинами защищает большую часть привитых детей. Для оценки эффективности вакцинации необходимо изучение циркуляции серотипов у детей после вакцинации.

Список литературы:

1. Пневмококковые конъюгированные вакцины для младенцев и детей в возрасте до 5 лет: документ по позиции ВОЗ, февраль 2019 года // https://www.who.int/immunizationPP_pneumococcal_2019_RU.
2. Ouldali N, Varon E, Levy C, et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 21 (1): 137–147. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30165-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30165-1)
3. Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(1):127–136. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30173-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30173-0)
4. Иммунизация, вакцины и биологические препараты. Пневмококковая инфекция. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/> (accessed: 14.07.2020).
5. Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М., и др. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(2):246–255.
6. Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 17(1):25–32.
7. Pneumococcal Disease. Surveillance and Reporting. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> (accessed: 14.07.2020).
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017> (accessed: 14.07.2020).
9. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Отамуратова Н.Х. Эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции в Узбекистане: предварительная оценка и прогноз. Детские инфекции, 2018; 17(4):34–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-34-37>
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017> (accessed: 14.07.2020).
11. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(11):1191–1210. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)

References:

1. Pneumococcal conjugate vaccines for infants and children under 5 years of age: WHO position paper, February 2019 // https://www.who.int/immunizationPP_pneumococcal_2019_RU. (In Russ.)
2. Ouldali N, Varon E, Levy C, et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 21 (1): 137–147. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30165-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30165-1)
3. Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(1):127–136. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30173-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30173-0)
4. Immunization, vaccines and biologicals. Pneumococcal infection. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/> (accessed: 07/14/2020). (In Russ.)
5. Lazareva M.A., Kulichenko T.V., Alyabyeva N.M., et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children from orphanages, preschool institutions and unorganized children under 5 years of age. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii=Issues of Modern Pediatrics.* 2015; 14(2):246–255. (In Russ.)
6. Somova A.V., Romanenko V.V., Golubkova A.A. Epidemiology of *S. pneumoniae*-associated pneumonia and analysis of the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children under 6 years of age. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika=Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2018; 17(1):25–32. (In Russ.)
7. Pneumococcal Disease. Surveillance and Reporting. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> (accessed: 14.07.2020). (In Russ.)
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017> (accessed: 14.07.2020).
9. Daminov T.A., Tuychiev L.N., Tadjieva N.U., Otamuratova N.Kh. Effectiveness of Vaccination against Pneumococcal Infection in Uzbekistan: a Preliminary Assessment and Prognosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2018; 17(4):34–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-34-37>.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017> (accessed: 14.07.2020).
11. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(11):1191–1210. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)

Статья поступила 09.02.24

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



Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы

ХИЖАК Я. Р.¹, САРКИСЯН Е. А.^{1,2}, КОМАРОВА А. А.¹, МИРОНОВА В. А.¹, ЖУРАВЛЕВА И. В.¹, САРКИСЯН М. А.³, ШУМИЛОВ П. В.¹

¹ ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации,

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

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Врожденная цитомегаловирусная инфекция - одна из самых частых TORCH-инфекций, характеризующаяся широким спектром клинических проявлений, преимущественно с полиорганным характером поражения и нередко инвалидизирующим течением. Результатом антенатального инфицирования цитомегаловирусом является высокая частота врожденных пороков развития, часто сопровождающихся такими нарушениями, как потеря слуха, зрения, двигательный и когнитивный дефицит. Несмотря на наличие современных отечественных клинических рекомендаций, изучение данной патологии остается актуальным по настоящее время. За последнее время был достигнут значительный прогресс в изучении данного заболевания. Ежегодно проводятся новые исследования по актуальным вопросам диагностики, лечения и реабилитации при врожденной цитомегаловирусной инфекции. В данной статье представлен обзор современной литературы, охватывающий последние данные о молекулярных основах патогенеза, особенностях клинических проявлений, актуальных подходов к диагностике и терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: врожденная ЦМВ-инфекция, цитомегаловирус, новорожденные, ганцикловир, гипериммуноглобулин, беременность, нейросенсорная тугоухость, кальцификации, нейросонография

Congenital cytomegalovirus infection: new answers to old problems

Khizhak Ya. R.¹, Sarkisyan H. A.^{1,2}, Komarova A. A.¹, Mironova V. A.¹, Zhuravleva I. V.¹, Sarkisyan M. A.³, Shumilov P. V.¹

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

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

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Congenital cytomegalovirus infection is one of the most common TORCH infections, characterized by a wide range of clinical manifestations, predominantly with multiple organ lesions and often a disabling course. The result of antenatal infection with cytomegalovirus is a high incidence of congenital malformations, often accompanied by disorders such as hearing loss, vision loss, motor and cognitive deficits. Despite the presence of modern domestic clinical recommendations, the study of this pathology remains relevant to the present day. Recently, significant progress has been made in the study of this disease. Every year, new research is conducted on topical issues of diagnosis, treatment and rehabilitation for congenital cytomegalovirus infection. This article provides a review of modern literature, covering the latest data on the molecular basis of pathogenesis, features of clinical manifestations, current approaches to the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection.

Keywords: congenital CMV infection, cytomegalovirus, newborns, ganciclovir, hyperimmunoglobulin, pregnancy, sensorineural hearing loss, calcifications, neurosonography

Для цитирования: Хижак Я.Р., Саркисян Е.А., Комарова А.А., Миронова В.А., Журавлева И.В., Саркисян М.А., Шумилов П.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы. *Детские инфекции*. 2024; 23(2):31-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-31-38

For citations: Khizhak Ya.R., Sarkisyan H.A., Komarova A.A., Mironova V.A., Zhuravleva I.V., Sarkisyan M.A., Shumilov P.V. Congenital cytomegalovirus infection: new answers to old problems. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):31-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-31-38

Информация об авторах:

Хижак Яна Романовна (Khizhak Ya.), ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; hijak.iana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2864-1446>

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

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>

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

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

Саркисян Михаил Альбертович (M. Sarkisyan), д.м.н., заведующий отделом клинической медицины Научно-исследовательского медико-стоматологического института МГМСУ им. А.И. Евдокимова; sarmika100mat@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3690-7782>

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

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — инфекционное заболевание с мультисистемным поражением, развивающееся в результате антенатального инфицирования плода цитомегаловирусом (ЦМВ). Трансплацентарная передача ЦМВ плоду возможна в результате первичного заболевания у беременной, реактивации ранее приобретенной инфекции

во время беременности или инфицирования серопозитивной женщины другим штаммом ЦМВ [1]. Вирус может латентно персистировать в клетках миелоидного ростка, включая CD34⁺ гемопоэтические клетки-предшественницы и циркулирующие в крови моноциты, а при снижении иммунологической резистентности — реактивироваться [2].

Таблица 1. Гены ЦМВ, участвующие в модуляции иммунного ответа и модификации клеточного цикла [10, 14, 15, 16, 17, 18]
Table 1. CMV genes involved in modulation of immune response and cell cycle modification [10, 14, 15, 16, 17, 18]

Гены ЦМВ	Предполагаемая иммуномодулирующая функция
UL16, UL18, UL142	Гомологи молекул МНС класса I. Связывают NK-активирующие лиганды способствуя уклонению от естественных киллеров (NK)
UL 36, UL 37	Ингибирование апоптоза, снижение фагоцитарной активности
UL40, UL83, UL141	Гены уклонения от NK-клеток. Стимулируют экспрессию неклассических рецепторов HLA-E, а также связывание и ингибирование белков, активирующих NK. Вызывают ослабление регуляции CD155 (активирующего рецептора)
TRS1, IRS1	Белки, связывающие дцРНК. Предотвращают активацию протеинкиназы R после ЦМВ-инфекции. Предотвращают интерфероновый ответ
UL111A	Гомолог цитокина ИЛ-10. Подобно человеческому индуцирует сильный противовоспалительный ответ, снижая иммунный ответ на инфекцию
UL128, UL130	Вспомогательные белки, участвующие в проникновении вируса в эпителиальные клетки
UL33, UL78, US27, US28	Гомологи рецепторов, связанных с G-белком. Посредством молекулярной мимикрии подавлять нормальные воспалительные реакции
US2, US3, US6, US11	Нарушение презентации ЦМВ CD8+ клеткам. Уклонение от CD8+ Т-клеточного иммунитета путем удержания МНС в ЭПР. Способствуют деградации МНС и подавляют его экспрессию
US 18, US 20	Влияет на поверхностную экспрессию B7-H6 (лиганд для рецептора NKp30), ускользая от иммунного распознавания NK-клетками
UL144	Гомолог рецептора фактора некроза опухоли; возможная роль, модифицирующая цитокиновый ответ на поляризацию TH2; уклонение от иммунитета
UL 148	Подавление CD58. Модулирует функцию цитотоксических клеток
UL112	МикроРНК. функционирует на уровне РНК, а не белка; уклонение NK-клеток
IE, IE1, IE2, vICA, vMIA	Препятствие апоптозу путем избыточной экспрессии антиапоптотического белка FLIP
IE, IE72, IE86, UL82, UL69	Модификация клеточного цикла
IE2, UL97, UL82	Нарушение регуляции клеточной пролиферации и способствование онкогенезу

Эпидемиология. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом распространенности инфекции. По данным ВОЗ, в последние годы частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,3% до 3,0% в разных странах, а количество летальных исходов достигло 19,9 на 1000 зарегистрированных случаев [3]. Распространенность врожденной ЦМВИ наиболее высока среди афроамериканских младенцев (9,5 на 1000 живорождений), ниже среди метисов (7,8 на 1000 живорождений). Наименьшая частота встречаемости ЦМВИ зарегистрирована среди англо-американцев (2,7 на 1000 живорождений) и азиатов (1,0 на 1000 живорождений) [4]. Частота передачи инфекции детям, рожденным от матерей с первичной или рецидивирующей ЦМВИ во время беременности, составляет 32% и 1,4% соответственно [5].

Патогенез. Механизмы, с помощью которых ЦМВ повреждает плод, составляют комбинацию прямого цитопатического действия генных продуктов вируса на плод, неполного иммунного ответа матери, и влияния инфекции на функцию плаценты, в частности — газообмен [6].

В первом триместре беременности ЦМВИ может привести к тяжелым порокам развития нервной системы

плода [7]. Экспериментально на моделях животных и клеточных культурах головного мозга было показано, что ЦМВ тропен практически ко всем типам клеток нервной ткани. Эндотелий микрососудов, астроциты, олигодендроглиальные клетки, микроглия, нейроны и стволовые клетки могут быть вовлечены в патологический процесс при ЦМВИ [8].

Singh G et al. в качестве первичного механизма нейросенсорной тугоухости (НСТ) при врожденной ЦМВИ предложили нарушение калиевого гомеостаза в эндолимфатическом протоке. Причиной могут послужить поражения вестибулярной (Рейснеровой) перепонки, ввиду чего происходит вторичная дегенерация сенсорных структур, а также аномалии сосудистой перепонки. Данные нарушения приводят к повреждению кортиева органа и как следствие — потере слуха [9]. В настоящий момент идентифицированы два локуса: *DFNA7* и *USH2A*, дефект которых приводит к потере слуха. Ген *DFNA7* связан с наследованием аутосомно-доминантной, несиндромальной, прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью. Наиболее распространенная точка разрыва в гене *USH2A* при ЦМВИ, находится в непосредственной близости от гена *MPZ*. Последний участвует в аутосомно-доминантном синдроме Шарко-Мари-Тута (Charcot-Marie-Tooth Disease) со слухо-

Таблица 2. Классификация врожденной ЦМВИ [20, 21, 22]
Table 2. Classification of congenital cytomegalovirus infection [20, 21, 22]

Форма	Подтипы	
Симптоматическая (манифестная) форма ведущие проявления осложнения	легкая степень тяжести	единичные изолированные проявления, легкие и преходящие
	средняя степень тяжести	множественные проявления и/или поражение ЦНС
	тяжелая степень	
Бессимптомная (субклиническая) форма способы верификации диагноза осложнения	с изолированной НСТ	нет видимых клинических симптомов, кроме потери слуха
	без тугоухости	слух сохранен, видимых отклонений и симптомов нет

вой нейропатией. Эти наблюдения предполагают возможную связь хромосомных нарушений с НСТ и нарушениями зрения, ассоциированными с ЦМВИ [10].

Менее, чем 1% младенцев с врожденной ЦМВИ страдает от поражения дыхательной системы, в частности в виде ЦМВ-пневмонита. Тяжелые формы наблюдаются у иммунокомпрометированных недоношенных новорожденных. ЦМВИ может быть также в рамках ко-инфекции со вторичным бактериальным пневмонитом, косвенно участвовать в развитии бронхолегочной дисплазии (БЛД). Кроме того, персистирующая ЦМВИ может вызывать диффузный некротизирующий пневмонит с фиброзом, приводящим к БЛД даже у доношенных младенцев [11].

Почки также являются органом-мишенью для ЦМВ. Вирус размножается в почечных канальцах и выделяется в больших количествах с мочой в течение многих лет у детей с ЦМВИ. Имеются данные, что врожденная ЦМВИ не связана с риском развития почечных аномалий у плода. Редко наблюдаются гиперэхогенные почки, обычно у плодов с тяжелым ЦМВ-поражением, но их частота и патофизиологическое значение остаются неопределенными [12].

О тропности ЦМВ к быстро развивающимся нейронам в течение первого триместра беременности свидетельствует высокая частота нарушения зрения у младенцев с ЦМВИ. Основные из них — рубцы сетчатки, атрофия зрительного нерва, хориоретинит, ретинальные кровоизлияния, катаракта, нистагм, кортикальные нарушения зрения. Высокая распространенность косоглазия, скорее всего, результат атрофии зрительного нерва и рубцов в хориоретинальном отделе. Нистагм, вероятно, вызван прямым ЦМВ-поражением ЦНС [13].

Молекулярные и иммунологические механизмы. До сих пор некоторые звенья в патогенезе ЦМВ-поражения органов и систем остаются неизвестными. Однако благодаря биоинженерным технологиям открывается все больше механизмов воздействия вируса на клетку развивающегося плода на молекулярном уровне. В настоящий момент выявлены продукты репликации генов ЦМВ, которые участвуют в уклонении от иммунного ответа. В таблице 1 представлено большинство генов ЦМВ,

функционально связанных с влиянием на иммунные реакции организма.

G. Clement Dobbins et al. при помощи секвенирования нового поколения провели исследование ДНК ЦМВ, выделенной из образцов мочи 30 младенцев. Было выдвинуто предположение, что генетическая вариативность ЦМВ напрямую связана с течением заболевания и потерей слуха. Так геномные варианты *UL55*, *UL48*, *UL10*, *UL150* ассоциированы с симптоматической ЦМВИ, бессимптомная — при вовлечении *UL33*, *UL20*. У детей с потерей слуха отмечалось более высокое разнообразие в 6 генах: *UL57*, *UL20*, *UL104*, *US14*, *UL115* и *UL35* [19].

Классификация. Согласно клиническим рекомендациям от 2023 года «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» [20], работам отечественных коллег и данным европейского консенсуса врожденной ЦМВИ (Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management) выделяют симптоматические и бессимптомные формы ВЦМВИ (табл. 2) [21, 22].

Примерно 90% детей с ЦМВ при рождении имеют бессимптомную форму, у 10—15% развиваются осложнения в дальнейшем [22, 24].

Пренатальная диагностика ЦМВИ может быть осуществлена путем обнаружения ДНК ЦМВ в околоплодных водах с помощью ПЦР. Данный метод обладает высокой чувствительностью (от 90 до 100%). ЦМВ в амниотической жидкости можно обнаружить с 16-й недели беременности. Прогностическая ценность амниоцентеза отмечается через 6—8 недель после прогнозируемого начала инфекции у матери и на 20 неделе беременности, когда ЦМВ выделяется из почек плода в околоплодные воды [25].

Эхографические признаки поражения плода могут выявляться между 22 и 37 неделями беременности в виде структурных изменений в головном мозге [18]. По мнению зарубежных коллег, магнитно-резонансная томография (МРТ) является предпочтительным исследованием для антенатальной диагностики поражения головного мозга при врожденной ЦМВИ. Доказано, что МРТ — более чувствительный и информативный метод для выяв-

Таблица 3. Дифференциальная диагностика врожденной ЦМВИ [6, 36]
Table 3. Differential diagnosis of congenital CMV infection [6, 36]

Признак	ЦМВИ	Токсо-плазмоз	Крас-нуха	Парво-вирус	Энтеро-вирус	Другие
Поражение кожи	Петехиальная сыпь по типу «черничного кекса» с первых часов после рождения с персистенцией до нескольких недель Патологическая желтуха		Пурпурные макулы,			VZ-вирус — везикулы, рубцовые участки, Вирус простого герпеса (ВПГ) — везикулы
Тромбоцитопения	+		+			ВПГ, ВИЧ
Неиммунная водянка плода	+			+		
Гемолитическая/апластическая анемия	+	+	+		+	ВПГ
Желтуха	+	+	+		+	ВПГ, ЛХМВ
Гепатоспленомегалия	+		+	+		ЛХМВ
Пневмонит	+		+			ВПГ
Кардиальные нарушения: -структурные	+	+	+			
-воспалительные	+			+	+	
Катаракта	+		+			
Хориоретинит	+	+	+			
Микроцефалия	+	+	+			Zika-вирус
Гидроцефалия			+		+	
Глухота	+		+			
Внутричерепные кальцификаты	Перивентрикулярные	Диффузные	В области базальных ганглиев			Zika- вирус - субкортикальные, паренхиматозные

ления аномалий коры головного мозга уже на 20—21 неделе [26, 27]. Однако в отечественной литературе скрининг плода строится с опорой на ультразвуковое исследование (УЗИ). Начиная со 2 триместра беременности, при документированной инфекции у матери, проводится поиск характерных для ЦМВИ ультразвуковых признаков поражений плода. К ним относятся кальцификаты в головном мозге (чаще перивентрикулярно), микроцефалия, голопрозэнцефалия, вентрикуломегалия, гепатоспленомегалия. С помощью МРТ наилучшим образом можно диагностировать кортикальную атрофию, нарушения нейрональной миграции, мальформации коры (атипичный рисунок извилин в виде лисэнцефалии или полимикрогерии), а также и задержку миелинизации. Однако стоит отметить, что последние признаки являются менее специфичными для врожденной ЦМВИ [20]. При выявлении вышеперечисленных маркеров осуществляется прицельное, углубленное обследование новорожденных для верификации диагноза.

Обследование новорожденных. Золотым стандартом диагностики врожденной ЦМВИ является проведение ПЦР в первые 3 недели жизни для возможности дифференцирования врожденной инфекции от постнатального заражения [18, 20, 24, 28]. Высокая вирусная

нагрузка определяется как в моче, так и в слюне у младенцев с ЦМВИ. Ввиду доступности получения образца слюны, ПЦР данной биологической жидкости является предпочтительным диагностическим тестом для скрининга новорожденных на ЦМВ. Стоит учитывать, что для исключения ложноположительного результата за счет ДНК ЦМВ в грудном молоке, слюну нужно собирать через 1 час после кормления грудью [29]. Huang Y. et al. в своем исследовании с выборкой 6350 новорожденных продемонстрировали, что скрининг с использованием только слюны или только мочи может привести к ложноотрицательному результату в 31,3% случаев. В связи с чем можно утверждать, что комбинированный анализ обеих жидкостей значительно повышает чувствительность диагностики [30].

Лабораторные данные у младенцев с ЦМВИ отражают мультисистемный характер поражения. Более 50% детей с врожденной ЦМВИ имеют конъюгированную гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, а также анемию, тромбоцитопению, лейкопению и нейтропению. Пик выраженности лабораторных отклонений приходится на первые 2 недели жизни, но они могут сохраняться в течение не-

скольких недель. В ликворе определяются патологический уровень белка, плеоцитоз и ДНК ЦМВ [29].

В зависимости от вовлеченности в инфекционный процесс внутренних органов необходимо проведение УЗИ брюшной полости (комплексное), УЗИ почек и надпочечников, эхокардиографии, обзорной рентгенографии грудной клетки и органов брюшной полости. Зарубежные авторы рекомендуют проводить нейросонографию с последующей МРТ всем детям с подозрением на врожденную ЦМВИ [25, 31]. Недавние исследования подчеркнули взаимодополняющий характер этих методов для оценки поражения ЦНС у детей с подозрением на врожденную ЦМВИ [27, 32].

По данным исследований Capretti et al. и Jin HD et al. у детей с манифестной формой врожденной ЦМВИ обнаруживаются аномалии развития глаз в неонатальном периоде, у части нарушения зрения развиваются позже. Однако ни у одного из детей с бессимптомной формой серьезных нарушений со стороны органа зрения выявлено не было ($p \leq 0,006$) [13, 33]. Ежегодные офтальмологические обследования детям старше 1 года является и обязательным как в нашей стране, так и за рубежом [13].

Исследование Aldè M et al. подтвердило важность проведения длительного аудиологического наблюдения у детей с диагнозом врожденной ЦМВИ из-за возможного позднего, прогрессирующего и изменчивого характера НСТ [35]. Что послужило поводом для диспансерного наблюдения детей с ВЦМВИ до 18 лет [20, 22, 35].

Клинические проявления. Проявления врожденной ЦМВИ весьма вариабельны от отсутствия явных симптомов до полиорганного поражения. Клинические паттерны врожденной ЦМВИ схожи с таковыми при других антенатально приобретенных инфекциях. Для упрощения проведения дифференциальной диагностики среди обширной группы TORCH-инфекции ниже приведена таблица 3, в которой приведены отличительные черты отдельных инфекционных нозологий у новорожденных детей.

Осложнения и исходы. Младенцы с манифестной формой ВЦМВИ являются группой повышенного риска летального исхода в неонатальном периоде и отсроченных осложнений со стороны нервной системы [18]. Также было установлено, что наличие клинических симптомов врожденной ЦМВИ при рождении, НСТ и микроцефалии являются предикторами серьезных нарушений зрения [13]. Приблизительно у 40–60% младенцев с симптомами ЦМВИ наблюдаются осложнения в виде патологии развития нервной системы, когнитивных нарушений, хориоретинита и других неврологических аномалий [1, 2, 14]. Более того, ВЦМВИ — это наиболее частая негенетическая причина НСТ у новорожденных [24, 31, 34]. Dreher et al. обнаружили, что 38% детей с симптомами ЦМВИ имеют коэффициент интеллекта (IQ) < 70. Исследование также показало, что у 23% младенцев с ЦМВ отмечались нарушения моторики и примерно у 19% — судороги [35].

С целью анализа особенностей нейropsychического развития у детей с бессимптомной формой ВЦМВИ, Adriana S. Lopez et al изучали данные интеллектуально-

го, речевого развития и успеваемости в дошкольных и школьных учреждениях до достижения возраста 18 лет. В разных возрастных группах использовались определенные методы и шкалы: до года применялась шкала развития Бейли III, с 2 до 5 лет — шкала детских способностей Маккарти, начиная с 6 лет и до 18 — шкала интеллекта Векслера. У детей, у которых отсутствовали нарушения слуха до 2 лет, не отмечалось различий в IQ, словарном запасе или показателях успеваемости по сравнению со сверстниками. Это определяет отсутствие необходимости длительного мониторинга на предмет когнитивных нарушений и/или инвалидности у таких детей. Напротив, если НСТ отмечалась к 2 годам, показатели интеллекта и словарного запаса были ниже по сравнению со здоровыми сверстниками [23]. Особенно у этих детей страдает пассивный словарный запас и экспрессивная лексика. Такая закономерность объясняется сложностью в восприятии речи, обучении двигательным навыкам и социализации с НСТ.

Подходы к лечению. Согласно рекомендациям 5-й Международной конференции по врожденной ЦМВИ (5th International cCMV Conference), а также решению консенсуса европейских экспертов от 2017 года по диагностике и лечению врожденной ЦМВИ (Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management), сформированы следующие выводы, нашедшие отражение как в отечественных клинических рекомендациях 2023 года, так и зарубежных протоколах. Пренатально инфицированные новорожденные с умеренными или тяжелыми формами заболевания, а также с признаками поражения ЦНС должны получать валганцикловир в течение 6 месяцев. Детям без клинико-лабораторных отклонений на фоне ЦМВИ и младенцам с легкой формой заболевания не следует назначать лечение ввиду отсутствия доказательной базы [20, 25, 28, 31]. Также в настоящее время в литературе имеется целый ряд публикаций успешного применения комбинированного лечения (противовирусная терапия и иммуноглобулины) врожденной ЦМВИ [21, 37, 38, 39, 40]. Torii Y et al. в ретроспективном исследовании продемонстрировали важность контроля уровня копий ЦМВ в крови до, во время и после лечения, поскольку увеличение вирусной нагрузки во время терапии может свидетельствовать о наличии противовирусной устойчивости и, следовательно, неэффективности данной терапии [41].

Новые подходы к лечению. Учитывая патогенетические основы развития врожденной ЦМВИ, для современной медицины помимо этиотропной терапии, основополагающим становится решения вопросов применения генно-модифицированных препаратов. Основные таргетные препараты для лечения ЦМВИ нацелены на сиртуин-белки хозяина (Silent Information Regulators — белки, изменяющие экспрессию генов («молчание»). Предполагается, что, модулируя активность сиртуин-ферментов, они снижают репликацию вируса за счет восстановления метаболизма клеток-хозяев и внутреннего иммунитета внутри инфицированной клетки [42]. Еще одной точкой приложения прецизионного лечения

является электронно-транспортная цепь митохондрий клетки-хозяина, воздействие на которые позволяет ингибировать репликацию ЦМВ. Добавление ротенона, олигомицина, антимицина и метформина приводило к снижению титров ЦМВ *in vitro*, независимо от штамма вируса. Что также подтверждает зависимость репликации ЦМВ от функциональных митохондрий. Метформин замедляет кинетику репликации ЦМВ, что приводит к снижению титров вируса [43]. В качестве потенциально успешной линии терапии предлагается комбинация противовирусных и митохондриально-направленных препаратов. Это позволит сократить продолжительность лечения пациентов, уменьшит вероятность возникновения устойчивости к противовирусным препаратам и сведет к минимуму проблемы токсичности, вследствие длительного применения противовирусных препаратов [44].

Профилактика. Одним из инструментов превентивной медицины в настоящее время является разработка вакцин против ЦМВ в первую очередь для женщин детородного возраста. Вакцина в этой популяции может способствовать снижению вертикальной передачи инфекции плоду. Наиболее перспективными могут быть: мРНК-вакцина, V160 (вакцина, содержащая ЦМВ с дефектом репликации, которая эффективно индуцирует нейтрализующие антитела и опосредованный Т-клетками ответ против ЦМВ дикого типа), а также рекомбинантная субъединичная. Однако вариативность штаммов создает определенные трудности для разработки вакцины [16].

Заключение

Врожденная ЦМВИ является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний среди новорожденных [3, 4, 5]. Однако, ввиду отсутствия специфичности клинической картины внутриутробных инфекций в неонатальном периоде ЦМВИ необходимо дифференцировать с токсоплазмозом, краснухой, парвовирусом, сифилисом, вирусами простого герпеса, Ци-

ка-вирусом, хламидиозом, вирусом лимфоцитарного хориоменингита и ВИЧ-инфекцией [6, 36].

В отечественных клинических рекомендациях предлагается всем новорожденным с подозрением на врожденную ЦМВИ или с подтвержденной врожденной ЦМВИ, а также антенатально выявленными на УЗИ или МРТ изменениям головного мозга, провести нейросонографию для выявления поражений ЦНС, а также исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии для выявления нейросенсорной тугоухости. А при подтверждении наличия ВЦМВИ включить в план обследования консультацию офтальмолога и невролога, ведь ЦМВ — это наиболее частая негенетическая причина НСТ у новорожденных [20, 24, 34].

Учитывая полиорганность поражения и особо тяжелое влияние на развитие головного мозга и слуха новорожденных, ученые все чаще прибегают к разработке новых методов диагностики [42, 43, 44]. Недавнее исследование показало, что изменения головного мозга, по данным МРТ, являются более достоверным предиктором неблагоприятных неврологических последствий при врожденной ЦМВИ, чем наличие симптомов при рождении [45]. А использование небинарных шкал оценки тяжести, охватывающих диапазон потенциальных внутричерепных аномалий, может привести к более точным прогнозам развития нервной системы [46, 47]. Еще одним актуальным направлением диагностики является разработка вирусных генотипических анализов для выявления вариантов «высокого риска». Это может стать полезным инструментом не только для выявления повторных заражений ранее серопозитивных женщин во время беременности, но и для определения тактики ведения младенцев с врожденной ЦМВИ [18]. С целью предотвращения детской инвалидности и смертности, ассоциированной с данной инфекцией, важно продолжать исследование молекулярных механизмов воздействия этого вируса на организм, а также разработку новых точек приложения для прецизионного лечения [48].

Список литературы:

- Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. 2021. DOI: 10.1038/s41579-021-00582-z.
- Smith NA, Chan GC, O'Connor CM. Modulation of host cell signaling during cytomegalovirus latency and reactivation. *Viral J*. 2021. DOI: 10.1186/s12985-021-01674-1
- Сейсебаева Р.Ж., Алмаганбетова А.Е., Касымбекова Ф.Н., Атайбекова Е.С., Абдрахманова Г.М. Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Вестник КазНМУ*. 2018; 1:42–43.
- Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, Ahmed A, Palmer AL et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr*. 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.043
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007. DOI: 10.1002/rmv.535
- Avery's DISEASES OF THE NEWBORN, ELEVENTH EDITION. Copyright© 2023–2024 by Elsevier Inc. P. 453–457.
- Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F et al. Neuroimaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: relation to trimester of infection. *Neonatology*. 2015. DOI: 10.1159/000375439.

References:

- Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. 2021. DOI: 10.1038/s41579-021-00582-z.
- Smith NA, Chan GC, O'Connor CM. Modulation of host cell signaling during cytomegalovirus latency and reactivation. *Viral J*. 2021. DOI: 10.1186/s12985-021-01674-1
- Seysebayeva R.Z., A.E. Almaganbetova, F.N. Kasymbekova, E.S. Ataibekova, Executive of the congenital cytomegalovirus infection, G.M. Abdrakhmanova Kazakh medical university of continuing education. *Vestnik KazNMU*. 2018; 1:42–43. (In Russ.)
- Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, Ahmed A, Palmer AL et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr*. 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.04.043
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007. DOI: 10.1002/rmv.535
- Avery's DISEASES OF THE NEWBORN, ELEVENTH EDITION. Copyright© 2023–2024 by Elsevier Inc. P. 453–457.
- Oosterom N, Nijman J, Gunkel J, Wolfs TF, Groenendaal F et al. Neuroimaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: relation to trimester of infection. *Neonatology*. 2015. DOI: 10.1159/000375439.

8. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009. DOI: 10.1128/CMR.00023-08.
9. Singh G, Gaidhane A. A Review of Sensorineural Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Cureus*. 2022. DOI: 10.7759/cureus.30703.
10. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets*. 2011. DOI: 10.2174/187152611797636721
11. Lee-Yoshimoto M, Goishi K, Torii Y, Ito Y, Ono H et al. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report. *Jpn J Infect Dis*. 2018. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.577.
12. Rios-Barnés M, Fortuny C, Alarcón A, Noguera-Julian A. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9061304
13. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A et al. Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001599
14. Patro ARK. Subversion of Immune Response by Human Cytomegalovirus. *Front Immunol*. 2019 Jun. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01155.
15. Patel M, Vlahava VM, Forbes SK, Fielding CA, Stanton RJ, Wang ECY. HCMV-Encoded NK Modulators: Lessons From in vitro and in vivo Genetic Variation. *Front Immunol*. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02214.
16. Charpak-Amikam Y, Kubsch T, Seidel E, Oiknine-Djian E, Cavaletto N et al. Human cytomegalovirus escapes immune recognition by NK cells through the downregulation of B7-H6 by the viral genes US18 and US20. *Sci Rep*. 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-08866-2.
17. Wang ECY, Pjehova M, Nightingale K, Vlahava VM, Patel M et al. Suppression of costimulation by human cytomegalovirus promotes evasion of cellular immune defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. DOI: 10.1073/pnas.1720950115.
18. Pesch MH, Schleiss MR. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022. DOI: 10.1542/peds.2021-055896.
19. Dobbins GC, Patki A, Chen D, Tiwari HK, Hendrickson C et al. Association of CMV genomic mutations with symptomatic infection and hearing loss in congenital CMV infection. *BMC Infect Dis*. 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-4681-0.
20. Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция».
21. Вайнштейн Н.П., Британшская Е.А., Митина Ю.Ю., Матвеева Т.В., Саркисян Е.А. Роль цитомегаловирусной инфекции в поражении желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего возраста. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2018. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14008
22. Zhang XY, Fang F. Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. *Chin Med J (Engl)*. 2019. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000404
23. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR et al. Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Intelligence and Academic Achievement With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017. DOI: 10.1542/peds.2017-1517.
24. Jenks CM, Mithal LB, Hoff SR. Early Identification and Management of Congenital Cytomegalovirus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021. DOI: 10.1016/j.otc.2021.06.006
25. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
26. Nigro G, Muselli M, On Behalf of The Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection: Review and Case Series of Valaciclovir versus Hyperimmune Globulin Therapy. *Viruses*. 2023. DOI: 10.3390/v15061376.
27. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martínez de Aragón A, Baquero-Artigao F, Frick MA et al. Role of Magnetic Resonance Imaging and Cranial Ultrasonography in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2019. DOI: 10.1097/INF.0000000000002455.
28. American Academy of Pediatrics [Chapter title]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, Eds. *Red Book:2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Vol. 32, Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. Pp. 294–301.
29. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz446.
30. Huang Y, Wang H, Li T, Li C, Tang J. et al. Comparison of detection strategies for screening and confirming congenital cytomegalovirus infection in
8. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009. DOI: 10.1128/CMR.00023-08.
9. Singh G, Gaidhane A. A Review of Sensorineural Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Cureus*. 2022. DOI: 10.7759/cureus.30703.
10. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. *Infect Disord Drug Targets*. 2011. DOI: 10.2174/187152611797636721
11. Lee-Yoshimoto M, Goishi K, Torii Y, Ito Y, Ono H et al. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report. *Jpn J Infect Dis*. 2018. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.577.
12. Rios-Barnés M, Fortuny C, Alarcón A, Noguera-Julian A. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2021. DOI: 10.3390/microorganisms9061304
13. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A et al. Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001599
14. Patro ARK. Subversion of Immune Response by Human Cytomegalovirus. *Front Immunol*. 2019 Jun. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01155.
15. Patel M, Vlahava VM, Forbes SK, Fielding CA, Stanton RJ, Wang ECY. HCMV-Encoded NK Modulators: Lessons From in vitro and in vivo Genetic Variation. *Front Immunol*. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02214.
16. Charpak-Amikam Y, Kubsch T, Seidel E, Oiknine-Djian E, Cavaletto N et al. Human cytomegalovirus escapes immune recognition by NK cells through the downregulation of B7-H6 by the viral genes US18 and US20. *Sci Rep*. 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-08866-2.
17. Wang ECY, Pjehova M, Nightingale K, Vlahava VM, Patel M et al. Suppression of costimulation by human cytomegalovirus promotes evasion of cellular immune defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. DOI: 10.1073/pnas.1720950115.
18. Pesch MH, Schleiss MR. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022. DOI: 10.1542/peds.2021-055896.
19. Dobbins GC, Patki A, Chen D, Tiwari HK, Hendrickson C et al. Association of CMV genomic mutations with symptomatic infection and hearing loss in congenital CMV infection. *BMC Infect Dis*. 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-4681-0.
20. Clinical recommendations of the Russian Society of Neonatologists together with the Russian Association of Perinatal Medicine Specialists: «Congenital cytomegalovirus infection» (In Russ.)
21. Vaynshteyn N.P., Britanishskaya E.A., Mitina Yu.Yu., Matveeva T.V., Sarkisyan E.A. Cytomegalovirus enterocolitis in newborns and infants. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14008
22. Zhang XY, Fang F. Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. *Chin Med J (Engl)*. 2019. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000404
23. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR et al. Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Intelligence and Academic Achievement With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2017. DOI: 10.1542/peds.2017-1517.
24. Jenks CM, Mithal LB, Hoff SR. Early Identification and Management of Congenital Cytomegalovirus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021. DOI: 10.1016/j.otc.2021.06.006
25. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
26. Nigro G, Muselli M, On Behalf of The Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection: Review and Case Series of Valaciclovir versus Hyperimmune Globulin Therapy. *Viruses*. 2023. DOI: 10.3390/v15061376.
27. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Martínez de Aragón A, Baquero-Artigao F, Frick MA et al. Role of Magnetic Resonance Imaging and Cranial Ultrasonography in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2019. DOI: 10.1097/INF.0000000000002455.
28. American Academy of Pediatrics [Chapter title]. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, Eds. *Red Book:2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Vol. 32, Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. Pp. 294–301.
29. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz446.
30. Huang Y, Wang H, Li T, Li C, Tang J. et al. Comparison of detection strategies for screening and confirming congenital cytomegalovirus infection in

- newborns in a highly seroprevalent population: a mother-child cohort study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021. DOI: 10.1016/j.lan
31. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001763
 32. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Herregods N et al. Cranial ultrasound and MRI: complementary or not in the diagnostic assessment of children with congenital CMV infection? *Eur J Pediatr.* 2022. DOI: 10.1007/s00431-021-04273-y
 33. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, Gabrielli L, Lazzarotto T, Faldella G. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
 34. Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, Ambrosetti U, Barozzi S et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023. DOI: 10.1016 / j.ijporl.2022.111420.
 35. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2014. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007
 36. OXFORD HANDBOOK OF NEONATOLOGY. Fox G., Hoque N., Watts T. Oxford: Oxford University Press, 2017.
 37. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Потехина Т.В., Гурская А.С. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи). *Педиатрическая фармакология.* 2018. DOI:10.15690/pf.v15i2.1873
 38. Вайнштейн Н.П., Британшская Е.А., Кривова Н.А., Митина Ю.Ю., Матвеева Т.В. Клинический случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенного ребенка. *Неонатология: Новости. Мнения.* Обучение 2017; 2:99–106. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00033
 39. Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А., Михайлов А.В., Каштанова Т.А. и др. Ante- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019. DOI:10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93
 40. Балькова Л.А., Верещagina В.С., Ледяйкина Л.В., Голосная Г.С., Чиркова О.А. Клинический случай: врожденная цитомегаловирусная инфекция. *Российский педиатрический журнал.* 2020. 1(3):37–41. DOI:10.15690/rpj.v1i3.2173
 41. Torii Y, Horiba K, Kawada JI, Haruta K, Yamaguchi M, Suzuki T et al. Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2022. DOI: 10.1186/s12879-022-07537-6.
 42. Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussein I et al. Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz493.
 43. Combs JA, Monk CH, Harrison MAA, Norton EB, Morris CA, Sullivan DE, Zvezdaryk KJ. Inhibiting cytomegalovirus replication through targeting the host electron transport chain. *Antiviral Res.* 2021. DOI: 10.1016/j.antiviral.2021.105159.
 44. Bachman LO, Zvezdaryk KJ. Targeting the Host Mitochondria as a Novel Human Cytomegalovirus Antiviral Strategy. *Viruses.* 2023. DOI:10.3390/v15051083
 45. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome. *Pediatr Neurol.* 2018. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.008
 46. Lucignani G, Rossi Espagnet MC, Napolitano A, Figà Talamanca L et al. A new MRI severity score to predict long-term adverse neurologic outcomes in children with congenital Cytomegalovirus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021. DOI: 10.1080/14767058.2019.1620725.
 47. Escobar Castellanos M, de la Mata Navazo S, Carrón Bermejo M, García Morín M, Ruiz Martín Y et al. Association between neuroimaging findings and neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Neurologia.* 2022. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.11.011
 48. Elkan Miller T, Weisz B, Yinon Y, Weissbach T, De Castro H, Avnet H. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Following Second and Third Trimester Maternal Infection Is Associated With Mild Childhood Adverse Outcome Not Predicted by Prenatal Imaging. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021. DOI: 10.1093/jpids/piaa154.
 - newborns in a highly seroprevalent population: a mother-child cohort study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021. DOI: 10.1016/j.lan
 31. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017. DOI: 10.1097/INF.0000000000001763
 32. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Herregods N et al. Cranial ultrasound and MRI: complementary or not in the diagnostic assessment of children with congenital CMV infection? *Eur J Pediatr.* 2022. DOI: 10.1007/s00431-021-04273-y
 33. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, Gabrielli L, Lazzarotto T, Faldella G. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2017. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
 34. Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, Ambrosetti U, Barozzi S et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023. DOI: 10.1016 / j.ijporl.2022.111420.
 35. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2014. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007
 36. OXFORD HANDBOOK OF NEONATOLOGY. Fox G., Hoque N., Watts T. Oxford: Oxford University Press, 2017.
 37. Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Potekhina T.V., Gurskaya A.S. Cytomegalovirus Infection in Infants: Course Variants, Modern Approaches to Therapy (Clinical Cases). *Pediatric Pharmacology.* 2018. (In Russ.) DOI:10.15690/pf.v15i2.1873
 38. Vaynshteyn N.P., Britanishskaya E.A., Krivova N.A., Mitina Yu.Yu., Matveeva T.V. Clinical case of a congenital cytomegalovirus infection at preterm infant. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2017; 2:99–106. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00033
 39. Rogozina N.V., Vasilev V.V., Grineva A.A., Mikhailov A.V., Kashtanova T.A., Romanovskiy A.N., Ivanova R.A., Romanova E.S., Ushakova G.M. Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019; 64(6):89–93. (In Russ.) DOI:10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93
 40. Balykova L.A., Vereshchagina V.S., Ledyaykina L.V., Golosnaya G.S., Chirkova O.A. Case report: congenital cytomegalovirus infection. *Russian Pediatric Journal.* 2020; 1(3):37–41. (In Russ.) DOI:10.15690/rpj.v1i3.2173
 41. Torii Y, Horiba K, Kawada JI, Haruta K, Yamaguchi M, Suzuki T et al. Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2022. DOI: 10.1186/s12879-022-07537-6.
 42. Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussein I et al. Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiz493.
 43. Combs JA, Monk CH, Harrison MAA, Norton EB, Morris CA, Sullivan DE, Zvezdaryk KJ. Inhibiting cytomegalovirus replication through targeting the host electron transport chain. *Antiviral Res.* 2021. DOI: 10.1016/j.antiviral.2021.105159.
 44. Bachman LO, Zvezdaryk KJ. Targeting the Host Mitochondria as a Novel Human Cytomegalovirus Antiviral Strategy. *Viruses.* 2023. DOI:10.3390/v15051083
 45. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome. *Pediatr Neurol.* 2018. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.008
 46. Lucignani G, Rossi Espagnet MC, Napolitano A, Figà Talamanca L et al. A new MRI severity score to predict long-term adverse neurologic outcomes in children with congenital Cytomegalovirus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021. DOI: 10.1080/14767058.2019.1620725.
 47. Escobar Castellanos M, de la Mata Navazo S, Carrón Bermejo M, García Morín M, Ruiz Martín Y et al. Association between neuroimaging findings and neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Neurologia.* 2022. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.11.011
 48. Elkan Miller T, Weisz B, Yinon Y, Weissbach T, De Castro H, Avnet H. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Following Second and Third Trimester Maternal Infection Is Associated With Mild Childhood Adverse Outcome Not Predicted by Prenatal Imaging. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021. DOI: 10.1093/jpids/piaa154.

Статья поступила 15.01.2024

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

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



Случай раннего неонатального сепсиса, вызванного возбудителем *Streptococcus pneumoniae*

ДУМОВА С. В.¹, КУЗЬМИНА И. О.², ЧУГУНОВА О. Л.¹, ЖОГИН С. И.², ЛЫЧАГИНА Д. В.²,
НИ О. Г.², ВОРОНОВ В. В.², ХАНМАГОМЕДОВА А. А.¹, ВОРОНА Л. Д.¹,
САРКИСЯН Е. А.¹, ШУМИЛОВ П. В.¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», Россия

В статье представлен случай раннего неонатального сепсиса у доношенного новорожденного, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, с развитием гнойного менингита, описаны возможности диагностики и особенности лечения, а также исход данного состояния у ребенка. В представленном случае обращает на себя внимание быстрое нарастание симптомов менинго-энцефалита, медленная санация ликвора, несмотря на адекватность проводимой терапии.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, пневмококковый менингит, полиорганная недостаточность, системный воспалительный ответ, судорожный синдром

A case of early neonatal sepsis caused by *Streptococcus pneumoniae*

Dumova S. V.¹, Kuzmina I. O.², Chugunova O. L.¹, Zhogin S. I.², Lychagina D. V.², Ni O. G.²,
Khanmagomedova A. A.¹, Vorona L. D.¹, Sarkisyan E. A.¹, Shumilov P. V.¹

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

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center 'Kommunarka', Russian Federation

The article presents a case of early neonatal sepsis in a premature neonate caused by *Streptococcus pneumoniae* with the development of purulent meningitis, describes the diagnostic possibilities and features of treatment, as well as the outcome of this condition in the child. In the presented case the rapid increase of symptoms of meningo-encephalitis, slow sanitation of liquor, despite the adequacy of the conducted therapy, attracts attention.

Keywords: neonatal sepsis, pneumococcal meningitis, multiorgan failure, systemic inflammatory response, convulsive syndrome

Для цитирования: Думова С.В., Кузьмина И.О., Чугунова О.Л., Жогин С.И., Лычагина Д.В., Ни О.Г., Воронов В.В., Ханмагомедова А.А., Ворона Л.Д., Саркисян Е.А., Шумилов П.В. Случай раннего неонатального сепсиса, вызванного возбудителем *Streptococcus pneumoniae*. Детские инфекции. 2024; 23(2):39-44. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-39-44

For citations: Dumova S.V., Lychagina D.V., Chugunova O.L., Zhogin S.I., Kuzmina I.O., Ni O.G., Khanmagomedova A.A., Vorona L.D., Sarkisyan E.A., Shumilov P.V. A case of early neonatal sepsis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):39-44. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-39-44

Информация об авторах:

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

Кузьмина Ирина Олеговна (Kuzmina I.), врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»; IKuzmina81@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-2855-8572>

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>

Жогин Сергей Иванович (Zhogin S.), заместитель главного врача по неонатологической помощи ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»; <https://orcid.org/0009-0001-8283-2278>

Лычагина Диана Владимировна (Lychagina D.), к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»; lychdiana@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-2174-369X>

Ни Оксана Геннадьевна (Ni O.), врач клинический фармаколог ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»; ni.oksana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0994-0579>

Воронов Владимир Вячеславович (Voronov V.), врач невролог ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»; doc.voronov71@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5048-8240>

Ханмагомедова Асият Абурамулимовна (Khanmagomedova A.), клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Asiy_kh@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-7820-7422>

Ворона Любовь Дмитриевна (Vorona L.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ldvorona@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0336-5761>

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan E.), 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>

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>

Неонатальный сепсис является основной причиной летального исхода у новорожденных детей. В зависимости от состояния макроорганизма, этиологии возбудителя и социально-экономических факторов, летальность при неонатальном сепсисе может составлять

от 3 до 24%. В настоящее время остаются актуальными вопросы диагностики и адекватного лечения сепсиса и септического шока у новорожденных различного гестационного возраста. Чаще всего при течении септического процесса выделяются стафилококки, стрептокок-

ки группы В, кишечная палочка, энтерококки, клебсиелла. Данных о частоте встречаемости неонатального сепсиса, вызванного пневмококком, в современной литературе мало, однако инфекционные процессы, связанные с наличием *Streptococcus pneumoniae*, у новорожденных диагностируются в 1–11% случаев.

Частота встречаемости неонатального сепсиса, по данным разных авторов, от 0,1 до 5 на 1000 новорожденных, а летальность составляет от 3 до 24% [1]. У глубоко недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела заболеваемость составляет от 8 до 26 на 1 000 живорождений, а уровень смертности достигает 60–70% [2]. В связи с этим, проблема диагностики и лечения неонатального сепсиса остается одной из актуальнейших в неонатологии до настоящего времени. Вопросы возникают на разных этапах лечебно-диагностического процесса, начиная от понятия «неонатальный сепсис», его патогенеза и этиологии, и заканчивая подбором этиотропной терапии [3, 4, 5]. Консенсус «Сепсис-3» («Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока») определяет сепсис как органную дисфункцию и дисрегуляцию ответа организма на инфекцию [6, 7]. Признаки полиорганной недостаточности у новорожденных оцениваются в настоящее время по педиатрической шкале SOFA и ее неонатальной интерпретации, шкале NEOMOD [8, 9]. Однако, учитывая неспецифичность проявлений септического процесса у новорожденных и особенно у недоношенных детей, необходимо учитывать не только развитие полиорганной недостаточности, но и признаки системного воспалительного ответа (SIRS) [10, 11]. К признакам SIRS относятся температурная реакция, в том числе и гипотермия, изменение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, повышение уровня нейтрофильного индекса, лимфопения, тромбоцитопения, увеличение белков острой фазы (в первую очередь С-реактивного белка и прокальцитонина), изменение значений глюкозы, развитие признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС синдрома) [12, 13, 14]. Однако общепринятые маркеры системного воспалительного ответа могут не всегда достоверно демонстрировать развитие патологического процесса у новорожденных различного гестационного возраста. Так у недоношенных детей, новорожденных с внутриутробным инфицированием, детей с признаками морфо-функциональной незрелости при течении инфекционного процесса бактериальной этиологии вместе с лимфопенией развивается лейкопения и нейтропения [15, 16]. Уровень прокальцитонина в первые 36 часов жизни может достигать 15–21 нг/мл даже при отсутствии инфекционного процесса. Изменение уровня СРБ у новорожденных, по данным последних исследований, не является достаточно достоверным маркером инфекционного процесса бактериальной этиологии [17]. Также сдвиг значений тромбоцитов, глюкозы, эритроцитов и гемоглобина, развитие геморрагического синдрома могут быть вызваны не только инфекционными причинами. Поэтому в настоящее время идет активный поиск

«идеального» маркера инфекционного процесса. В этом качестве рассматриваются пресепсин, интерлейкин 6, интерлейкин 8, сывороточный амилоид А, проадреномедуллин, адипокины, фактор некроза опухоли, молекулы клеточной адгезии [18, 12]. Одним из признаков течения септического процесса являются положительные микробиологические посевы крови и других стерильных сред. Однако чувствительность этого метода диагностики колеблется от 25 до 42%, при этом отрицательные результаты посевов не гарантируют отсутствие бактериемии, а само исследование биоматериала превышает 48 часов [18]. Кроме того, лишь небольшое количество случаев диагностированного неонатального сепсиса подтверждается положительными посевами патогенных микроорганизмов из крови, по современным данным разных исследователей, от 3 до 42% случаев [3, 18].

Развитие раннего неонатального сепсиса, манифестирующего в первые 72 часа, преимущественно связано со стрептококками группы В, листерией, энтерококками и кишечной палочкой, тогда как формирование позднего неонатального сепсиса, развивающегося после 72 часов жизни, ассоциировано с другими грамположительными (такими как коагулазонегативные стафилококки, *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательными (такими как *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas*) возбудителями [19]. Хотя *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) является одним из самых распространенных возбудителей в мире, как этиологическая причина неонатального сепсиса он встречается крайне редко. Тем не менее, пневмококк вызывает инфекционные процессы у детей неонатального периода в 1–11% случаев, летальность достигает 50%, а колонизация женских половых путей этим возбудителем составляет всего 0,03–0,75% [20]. По данным ВОЗ, пневмококк является причиной до 1,2 млн летальных исходов в год, из них более 40% — у детей младше 5 лет. К наиболее неблагоприятным проявлениям пневмококковой инфекции относится пневмококковый менингит, который характеризуется тяжелым течением, частым развитием менингоэнцефалита, осложнений, остаточных явлений. Растет число антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, что способствует снижению эффективности лечения, формированию тяжелых жизнеугрожающих осложнений и рецидивирующих вариантов течения заболевания [21]. У новорожденных детей отмечается низкий уровень антител к пневмококку, что при высокой активности провоспалительных цитокинов может рассматриваться как фактор риска развития заболеваний, вызванных *S. pneumoniae* в этой возрастной категории.

Клинический случай. В качестве примера особенностей течения, диагностики и лечения пневмококкового сепсиса в неонатальном периоде представляется выписка из истории болезни девочки Х. Получено информированное согласие родителей. В условиях перинатального центра ММКЦ «Коммунарка» в 2024 году наблюдалась и получала лечение доношенная девоч-

ка Х. Основной диагноз: P36.1 Сепсис новорожденного, обусловленный *S. pneumoniae*. Гнойный менингоэнцефалит, тяжёлое течение. Септицемия. Фоновый диагноз: P05.0 «Маловесный» для гестационного возраста. Осложнения основного заболевания: R57.2 Септический шок. P28.5 Дыхательная недостаточность у новорожденного. P29.0 Сердечная недостаточность у новорожденных. N17.8 Другая острая почечная недостаточность. P61.0 Преходящая неонатальная тромбоцитопения. Сопутствующие заболевания: P52.0 Внутривнутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние 1-ой степени у плода и новорожденного с 2 сторон. P20.9 Внутриматочная гипоксия 1—2 ст.

Из анамнеза известно, что ребенок от женщины 23-х лет, соматический и акушерский анамнез не отягощен, от третьей беременности, протекавшей с анемией, снижением церебро-плацентарного отношения в третьем триместре, третьих самостоятельных родов в головном предлежании на 39 неделе гестации. Околоплодные воды светлые. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, вес при рождении 2420 грамм, длина 47 см. Проведен «Золотой час», вакцинация от гепатита «В», кардиоскрининг (отрицательный). В конце вторых суток жизни осуществлен забор крови на неонатальный биохимический скрининг. В возрасте трех суток жизни планировалась выписка ребенка домой, однако во время осмотра педиатром отмечалось нарастание симптомов дыхательной недостаточности и вегето-висцеральных нарушений, в связи с чем ребенок был переведен в отделение реанимации, где в течение часа отмечалась тахикардия до 180 уд/мин, гипертермия до 38,6°C, снижение диуреза, симптом «бледного» пятна 4 секунды. По данным анализа кислотно-основного состояния (КОС), уровень лактата составил 8,3 ммоль/л, дефицит оснований BE = -7,54 ммоль/л. Кроме того, отмечались гипервозбудимость, гипертонус, гиперестезия, нистагм, симптом «заходящего солнца», а через два часа появились клонические, а затем тонико-клонические судороги, подтвержденные альфа-ЭЭГ мониторингом. В общем анализе крови на третьи сутки жизни наблюдались лейкопения до $3,19 \times 10^9/\text{л}$, тенденция к нейтропении до $1,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $1,04 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный индекс составил 0,25, СРБ 312 мг/л, прокальцитонин (ПКТ) 11,15 нг/мл. Начата эмпирическая антибактериальная терапия ампициллин/сульбактамом (ampicillin/

sulbactam) 150 мг/кг в сутки, гентамицином (gentamicin) 4,5 мг/кг сутки (была получена 1 доза), инфузионная терапия и вазопрессорная поддержка. Таким образом, у ребенка на третьи сутки жизни отмечались проявления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, судорожный синдром, признаки нарушения микроциркуляции и системной воспалительной реакции. Взяты посевы крови (до начала антибактериальной терапии), а после стабилизации состояния проведена люмбальная пункция, в которой выявлен нейтрофильный цитоз до $97 \times 10^6/\text{л}$ (нейтрофилы 68%, лимфоциты 29%), латекс агглютинационный тест положительный: обнаружен *Streptococcus pneumoniae*. После получения результатов посева ликвора на тот момент без чувствительности к антибиотикам, была проведена смена антибактериальной терапии на меропенем (meropenem) 120 мг/кг в сутки. В течение последующих 3 суток состояние ребенка оставалось крайне тяжёлым, нестабильным вследствие развития полиорганной недостаточности на фоне течения раннего неонатального сепсиса, тяжёлого пневмококкового менингоэнцефалита, септицемии. Ребенок нуждался в кислородной поддержке ИВЛ (FiO_2 —0,25—0,35), вазопрессорной терапии — норадреналин (максимальная доза 0,8 мкг/кг/мин). Проводилась комбинированная противосудорожная терапия с титрованием доз Мидазолама 800 мкг/кг/час, гамма-оксимасляная кислота 400 мг/кг/сут, леветирацетам 60 мг/кг/сут. По результату чувствительности микрофлоры ребенка (кровь и ликвор), а также получения идентичных высевок из цервикального канала и влагалища матери с высевам *Streptococcus pneumoniae*, чувствительного к цефалоспорином третьего поколения, азитромицину, линезолиду, ванкомицину, на 6 сутки жизни проведена смена антибактериальной терапии на Цефтриаксон в дозе 100 мг/кг/сут. В последующие сутки отмечалось ухудшение состояния ребенка в связи с развитием инфекционно-токсического шока. Была продолжена волюм-эспандерная терапия, титрование инфузии норадреналина до 0,8 мкг/кг/мин, инфузия альбумина, иммуноглобулина 500 мг/кг, терапия дексаметазоном 0,6 мг/кг в сутки в течение трех дней. На фоне проводимых мероприятий состояние со стабилизацией: была снижена доза норадреналина до 0,2 мкг/кг/мин, диурез с нарастанием, отеки мягких тканей в динамике с уменьшением (потеря в весе за 3 дня составила

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови
Table 1. Dynamics of clinical blood test parameters

Сутки жизни	3	7	9	14	Единицы измерения
Количество лейкоцитов	3,17	4,02	15,8	11,9	$10^9/\text{л}$
Нейтрофилы палочкоядерные (п/я)	10,0	5,0	2,0	1,0	%
Нейтрофилы сегментоядерные (с/я)	39,0	41,0	70,0	69,0	%
Абсолютное количество нейтрофилов	1,6	1,82	10,14	8,9	$10^9/\text{л}$
Лимфоциты	33,0	48,0	22,0	18,0	%
Нейтрофильный индекс	0,25	0,1	0,02	0,02	

Таблица 2. Динамика санации люмбальной жидкости
Table 2. Dynamics of lumbar fluid sanitation

Показатели, ед.изм	Норма	3 сутки жизни	7 сутки жизни	15 сутки жизни
Цитоз, 10 ⁶ /л	3—5	97	522	6
Нейтрофилы, %	3—5	69	73	53
Лимфоциты, %	Больше 50	31	27	31
Белок, г/л	0,15—1,3	3,3	3,1	2,92
Глюкоза, ммоль/л	2,3—3,9	0,55	3,5	2,98

212 грамм). Судорог не отмечается, а по данным альфа-ЭЭГ определяется положительная динамика в виде нарастания вольтажа, купирования электрических судорог. Уровень маркеров воспалительного процесса снизился (рис. 1).

Так же отмечалась положительная динамика по данным клинических анализов крови (табл. 1).

На фоне выраженной положительной динамики клинической и лабораторной картины постепенно санировалась спинномозговая жидкость (табл. 2).

В возрасте 14 суток жизни в связи с необходимостью проведения специализированной медицинской помощи ребенок переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) НПЦ им. Войно-Ясенецкого, где продолжена начатая антибактериальная терапия в прежних дозировках, инфузионная и вазопрессорная поддержка (норадреналин (noradrenaline) 0,3 мкг/кг/мин), осуществлялась коррекция противосудорожной терапии. В возрасте 4-х недель на фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось и девочка переведена в отделение патологии новорожденных. Антибактериальная и вазопрессорная терапия завершены, противосудорожная терапия леветирацетам (levetiracetam) 60 мг/кг/сут. При проведении многоканальной ЭЭГ определяется: фоновая ритмика представлена непрерывной активностью всех волновых диапазонов, в фоне доминирует диффузная медленно-волновая активность тета-диапазона, амплитудой до 70—80 мкВ. В затылочно-теменных отделах отмечается стойкое подавление ритмики. В лобно-центрально-височных отделах, с правосторонним акцентом, довольно высоким индексом, регистрируется региональная эпилептиформная активность, в виде комплексов пик-медленная волна амплитудой до 100 мкВ, временами ритмичного характера, с

повышением амплитуды до 150 мкВ, напоминая паттерны приступов. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в возрасте двух месяцев картина кистозно-глиозных изменений правой лобно-теменной-островковой области. Заместительное расширение боковых и третьего желудочков.

В неврологическом статусе отмечается нарастание общей двигательной активности, положительная реакция с активацией бодрствования и безусловных рефлексов, сохраняются проявления мышечной дистонии с умеренной анизотонией и анизорефлексией в конечностях.

В возрасте 1 месяца 20 дней девочка выписана домой с диагнозом:

Основной диагноз: P91.8 Перинатальное поражение центральной нервной системы смешанного генеза.

Конкурирующий диагноз: P36.1 Сепсис новорожденного, обусловленный *S. pneumoniae*. Гнойный менингоэнцефалит. Септицемия, реконвалесцент.

Осложнения основного заболевания: P90 Судороги новорожденного, стадия медикаментозной ремиссии. G24.8 Левосторонний гемисиндром. G51.8 Левосторонний прозопаз в анамнезе. G96.8 Кистозно-глиозные изменения правой лобно-теменно-островковой области. Заместительное расширение боковых и третьего желудочков.

Сопутствующие заболевания: I67.6 Тромбирование правого поперечного синуса, прямого синуса, верхнего сагиттального синуса, вены Галена, разрешение.

Несмотря на то, что пневмококк является одной из ведущих этиологических причин инфекционных заболеваний у детей, для неонатального периода данный возбудитель не очень характерен. Течение менингита и септического процесса в представленном случае харак-

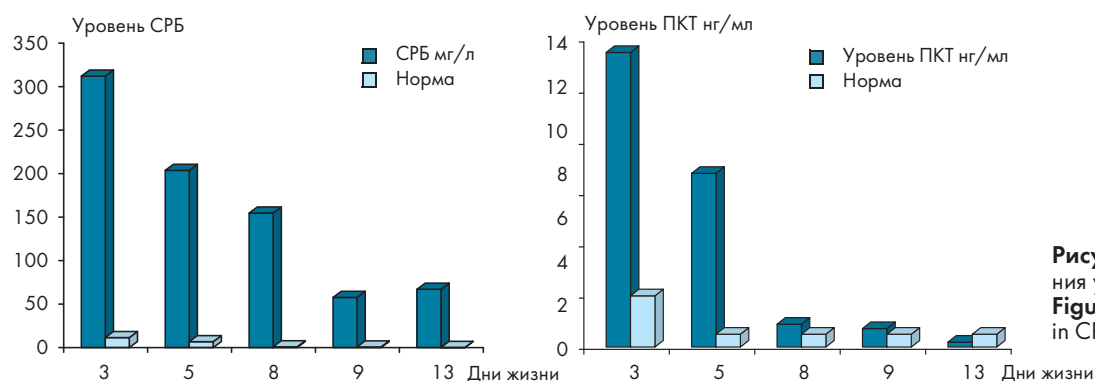


Рисунок 1. Динамика изменения уровня СРБ и ПКТ
Figure 1. Dynamics of changes in CRP and PKT levels

теризовалось практически молниеносным течением с развитием септического шока, что является характерным для данного возбудителя. Генерализация процесса у ребенка была обусловлена не только факторами патогенности возбудителя, в частности наличием капсульного полисахарида В, но и состоянием макроорганизма. Снижение уровня С3–С5 компонентов комплемента, снижение эффективности фагоцитоза, отсутствие антител к типоспецифическому полисахариду, характерные для периода новорожденности. Кроме того, обращает на себя внимание лейкопения и тенденция к нейтропении, которые наблюдались в первые дни реализации инфекционного процесса и свидетельствовали об истощении миелоидного пула. По всей вероятности, все это способствовало генерализации инфекционного процесса бактериальной этиологии без формирования метастатических вторичных гнойных очагов. Учитывая высокий процент штаммов, резистентных к пенициллину, цефалоспорином 2–3 поколения, до получения результатов чувствительности высеваемой флоры было решено скорректировать антибактериальную терапию с переходом на меропенем, а после оцен-

ки посевов была проведена смена антибактериальной терапии на цефтриаксон, с учетом результатов чувствительности высеваемой флоры. Монотерапия цефтриаксоном показала свою эффективность, что доказывается стабилизацией состояния ребенка, нормализацией лабораторных показателей, отсутствием в последующем положительных высевок пневмококка.

Заключение

При анализе данного клинического случая обращает на себя внимание характерное для пневмококкового менингита быстрое нарастание симптомов интоксикации и инфекционного токсикоза, менингеальных знаков, развитие менингоэнцефалита, плохо купируемого судорожного синдрома вплоть до судорожного статуса, медленная санация ликвора, несмотря на своевременно начатое этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение. Только своевременно начатые лечебно-диагностические мероприятия позволили избежать летального исхода представленного случая. Однако восстановительный прогноз, учитывая изменения, выявленные при проведении МРТ, остается неоднозначным.

Список литературы:

- Oza S., Lawn J.E., Hogan D.R., Mathers C., Cousens S.N. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull World Health Organ.* 2015 Jan 1;93(1):19–28. doi: 10.2471/BLT.14.139790.
- Иванова О. Н., Григорьев Е. В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса — ограничения и перспективы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020. 17(6):72–79. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79
- Singh M., Alsaleem M., Gray C.P. Neonatal Sepsis. 2022 Sep 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Köstlin-Gille N., Härtel C., Haug C., Göpel W., Zemlin M., Müller A., Poets C.F., Herting E., Gille C.. Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Mar 1; 40(3):255–259. doi: 10.1097/INF.0000000000002976
- Клингенберг К., Р.Ф. Корнелиссе, Д. Буонокоре [и др.] Ранний неонатальный сепсис с отрицательными культурами: на перекрестке между эффективным лечением сепсиса и стратегией антибактериальной терапии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020. 8(1(27):95–106.
- Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Черешнев В.А. «Сепсис-3»: новая редакция — старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии. *Инфекция и иммунитет.* 2021. 11(4):649–662. doi: 10.15789/2220-7619-SAN-1629
- Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., Азовский Д.К., Попов Д.А., Пшениснов К.В., Музуров А.Л., Дегтярева Е.А. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021. 11(2):241–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969p>
- Кирилочев О. К., Эйberman А. С., Бочкова Л. Г. Возможности использования оценочной шкалы pSOFA для диагностики сепсиса у новорожденных. *Лечащий Врач.* 2022; 1(25):8–13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.001
- Идрисова Р.Г., Амирова В.Р., Миронов П.И., Лекманов А.У. Сравнительная оценка прогностической способности шкал nSOFA и NEOMOD у недоношенных новорожденных. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2022. 12(3):351–359. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1278>
- Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017:408.

References:

- Oza S., Lawn J.E., Hogan D.R., Mathers C., Cousens S.N. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull World Health Organ.* 2015 Jan 1;93(1):19–28. doi: 10.2471/BLT.14.139790.
- Ivanova O. N., Grigoriev E. V. Diagnostic markers of early neonatal sepsis — limitations and prospects. *Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii.* 2020. 17(6):72–79. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-72-79 (In Russ).
- Singh M., Alsaleem M., Gray C.P. Neonatal Sepsis. 2022 Sep 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Köstlin-Gille N., Härtel C., Haug C., Göpel W., Zemlin M., Müller A., Poets C.F., Herting E., Gille C.. Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Mar 1; 40(3):255–259. doi: 10.1097/INF.0000000000002976
- Klingenber K., R.F. Cornelisse, D. Buonocore [et al.] Early neonatal sepsis with negative cultures: at the crossroads between effective sepsis treatment and antimicrobial therapy strategy. *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenye=Neonatology: News, Opinions, Training.* 2020. 8(1(27): 95–106. (In Russ).
- Gusev E.Y., Zotova N.V., Chereshev V.A. Sepsis-3: new edition — old problems. Analysis from the position of general pathology. *Infection and Immunity.* 2021. 11(4):649–662. (In Russ). doi: 10.15789/2220-7619-SAN-1629
- Lekmanov A.U., Mironov P.I., Alexandrovich Y.S., Azovsky D.K., Popov D.A., Pshenisnov K.V., Muzurov A.L., Degtyareva E.A. Sepsis in children: federal clinical recommendations (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation.* 2021. 11(2):241–292. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969p>
- Kirilochev O. K., Eiberman A. S., Bochkova L. G. Possibilities of using the pSOFA assessment scale for the diagnosis of sepsis in newborns. *Lechachichnyi Vrach.* 2022; 1(25):8–13. (In Russ). DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.001
- Idrisova R.G., Amirova V.R., Mironov P.I., Lekmanov A.U. Comparative evaluation of the prognostic ability of nSOFA and NEOMOD scales in premature newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation.* 2022. 12(3):351–359. (In Russ). DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1278>
- Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Edited by Academician of the RAS B.R. Gelfand. 4th edition, add. and revised. Moscow: LLC «Medical News Agency», 2017:408. (In Russ).

11. Qiu X., J. Li, X. Yang et al. Is neutrophil CD11b a special marker for the early diagnosis of sepsis in neonates? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019. 9(4):e025222
12. Boscarino G, Migliorino R, Carbone G, Davino G, Dell'Orto VG, Perrone S, Principi N, Esposito S. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jul 26; 12(8):1233. doi: 10.3390/antibiotics12081233.
13. Morris R., Jones S., Banerjee S., Collinson A., Hagan H., Walsh H., Thornton G., Barnard I., Warren C., Reid J., et al. Comparison of the management recommendations of the Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis risk calculator (SRC) with NICE guideline CG149 in infants ≥ 34 weeks' gestation who developed early-onset sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105:581–586. doi: 10.1136/archdischild-2019-317165
14. Hershkovich-Shporen C., Guri A., Gluskina T., Flidel-Rimon O. Centers for disease control and prevention guidelines identified more neonates at risk of early-onset sepsis than the Kaiser-Permanente calculator. *Acta Paediatr.* 2022; 111:767–771. doi: 10.1111/apa.16232
15. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мустафин И.Г., Бойчук С.В., Хасанова Г.Р., Любин С.А. Иммуносупрессия при неонатальном сепсисе. Практическая медицина. 2019. 17(5):165–169. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5-165-169
16. Ипполитова Л.И., Коротаева Н.В., Першина Е.С. Маркеры раннего воспаления в диагностике неонатального сепсиса. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2023. 91:66–72.
17. Brown J, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD012126. DOI: 10.1002/14651858.CD012126.pub2
18. Обедин А.Н., А.Ю. Васильев, Е.В. Волков. Диагностическая информативность пресепсина и традиционных маркеров в сыворотке крови недоношенных новорожденных при раннем неонатальном сепсисе. Российские биомедицинские исследования. 2022. 7(4):68–73. DOI: 10.56871/RBR.2022.92.20.010
19. O'Sullivan C, Tsai DH, Wu IC, Boselli E, Hughes C, Padmanabhan D, Hsia Y. Machine learning applications on neonatal sepsis treatment: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2023 Jun 29; 23(1):441. doi: 10.1186/s12879-023-08409-3
20. Jarovsky D, Marchetti IC, da Silva Mori MA, de Souza RM, Almeida FJ, Sáfiadi MAP, Berezin EN. Early-onset Neonatal Pneumococcal Sepsis: A Fatal Case Report and Brief Literature Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Apr; 37(4):e111-e112. doi: 10.1097/INF.0000000000001818
21. Агаркова А.А., М.В. Покровский, Л.В. Корокина, О.А. Землянский. Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения. Клиническая фармакология и терапия. 2019; 28(2):84–92.
11. Qiu X., J. Li, X. Yang et al. Is neutrophil CD11b a special marker for the early diagnosis of sepsis in neonates? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019. 9(4):e025222
12. Boscarino G, Migliorino R, Carbone G, Davino G, Dell'Orto VG, Perrone S, Principi N, Esposito S. Biomarkers of Neonatal Sepsis: Where We Are and Where We Are Going. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jul 26; 12(8):1233. doi: 10.3390/antibiotics12081233.
13. Morris R., Jones S., Banerjee S., Collinson A., Hagan H., Walsh H., Thornton G., Barnard I., Warren C., Reid J., et al. Comparison of the management recommendations of the Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis risk calculator (SRC) with NICE guideline CG149 in infants ≥ 34 weeks' gestation who developed early-onset sepsis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105:581–586. doi: 10.1136/archdischild-2019-317165
14. Hershkovich-Shporen C., Guri A., Gluskina T., Flidel-Rimon O. Centers for disease control and prevention guidelines identified more neonates at risk of early-onset sepsis than the Kaiser-Permanente calculator. *Acta Paediatr.* 2022; 111:767–771. doi: 10.1111/apa.16232
15. Khayertynov Kh.S., Anokhin V.A., Mustafin I.G., Boichuk S.V., Khasanova G.R., Lyubin S.A. Immunosuppression in neonatal sepsis. *Practical Medicine*. 2019. 17(5):165–169. (In Russ). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5-165-169
16. Ippolitova L.I., Korotaeva N.V., Pershina E.S. Markers of early inflammation in the diagnosis of neonatal sepsis. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye*. 2023. 91:66–72. (In Russ).
17. Brown J, Meader N, Cleminson J, McGuire W. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD012126. DOI: 10.1002/14651858.CD012126.pub2
18. Obedin A.N., Vasilyev A.Yu., Volkov Ye.V. Diagnostic information value of presepsin and traditional markers in the blood serum of premature newborns with early neonatal sepsis. *Russian Biomedical Research*. 2022. 7(4):68–73. (In Russ). DOI: 10.56871/RBR.2022.92.20.010
19. O'Sullivan C, Tsai DH, Wu IC, Boselli E, Hughes C, Padmanabhan D, Hsia Y. Machine learning applications on neonatal sepsis treatment: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2023 Jun 29; 23(1):441. doi: 10.1186/s12879-023-08409-3
20. Jarovsky D, Marchetti IC, da Silva Mori MA, de Souza RM, Almeida FJ, Sáfiadi MAP, Berezin EN. Early-onset Neonatal Pneumococcal Sepsis: A Fatal Case Report and Brief Literature Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Apr; 37(4):e111-e112. doi: 10.1097/INF.0000000000001818
21. Agarkova A.A., M.V. Pokrovsky, L.V. Korokina, O.A. Zemlyansky. Pneumococcal meningitis: modern aspects of diagnosis and treatment. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya=Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28(2):84–92. (In Russ)

Статья поступила 24.02.24

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

Внелегочные проявления инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, у детей

КОЛГАНОВА Н. И.^{1,2}, ОВСЯННИКОВ Д. Ю.^{1,2,3}, АНДЖЕЛЬ А. Е.², БИРЮКОВА М. В.³, ГИТИНОВ Ш. А.^{1,2}, ГОРЕВ В. В.², ДЕПТЯРЕВА Е. А.^{1,3}, ДЕЕВА Е. В.², ЖДАНОВА О. И.³, КАРПЕНКО М. А.^{1,3}, КЕССЕЛЬ А. Е.², НОСОВ С. А.³, ПАВЛОВА Е. С.³, ШЕЙКО С. Н.³, ШОЛТОЯНУ А. В.³

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Морозовская детская городская клиническая больница
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³Детская инфекционная клиническая больница
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Mycoplasma pneumoniae (M. pn.), известный возбудитель атипичной пневмонии, в 25% случаев может вызывать развитие нереспираторных симптомов, включающих поражение практически любых органов и систем (кожа и слизистые оболочки, нервная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная система и др.). В настоящее время выделяют особый синдром — сыпь и мукозит, ассоциированные с M. pn. Среди поражений ЦНС, связанных с M. pn., заслуживает внимания острая постинфекционная мозжечковая атаксия. В статье представлены клинические наблюдения двух пациентов (мальчик 14 лет и девочка 6 лет) с данными внелегочными проявлениями микоплазменной инфекции. Приведены современные сведения об этиологии, патогенезе, клинической манифестации микоплазменной инфекции у детей с акцентом на внереспираторные проявления.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, внелегочные проявления, сыпь и мукозит, ассоциированные с *Mycoplasma pneumoniae*, острая постинфекционная мозжечковая атаксия, дети

Extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children

Kolganova N. I.^{1,2}, Ovsyannikov D. Yu.^{1,2,3}, Angel A. E.², Biryukova M. V.³, Gitinov Sh. A.^{1,2}, Gorev V. V.², Degtyareva E. A.^{1,3}, Deeva E. V.², Kessel A. E.², Zhdanova O. I.³, Karpenko M. A.^{1,3}, Nosov S. A.³, Pavlova E. S.³, Sheiko S. N.³, Sholtoyanu A. V.³

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

³Children's Infectious Diseases Clinical Hospital №6 of the Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

Mycoplasma pneumoniae (M. pn.), which is a well-known pathogen to cause atypical pneumonia, in 25% of cases can lead to a wide range of extra-pulmonary symptoms, reflecting damage to almost any organ or organ system (skin and mucous membranes, nervous, cardiovascular, gastrointestinal, urinary system etc.). A specific syndrome *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis (MIRM) has been identified recently. Among the CNS manifestations associated with M. pn., acute postinfectious cerebellar ataxia is worth mentioning. In this article we present clinical cases of a 14-year-old boy and a 6-year-old girl with extrapulmonary manifestations of M. pn. infection. This article considers etiological, pathogenetic and clinical features of mycoplasma infection in children with an emphasis on extra-respiratory manifestations.

Keywords: *Mycoplasma* infection, extrapulmonary manifestations, *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis (MIRM), acute postinfectious cerebellar ataxia, children

Для цитирования: Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Анджель А.Е., Бирюкова М.В., Гитинов Ш.А., Горев В.В., Дептярева Е.А., Деева Е.В., Жданова О.И., Карпенко М.А., Кессель А.Е., Носов С.А., Павлова Е.С., Шейко С.Н., Шолтояну А.В. Внелегочные проявления инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, у детей. Детские инфекции. 2024; 23(2):45-51. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-45-51

For citations: Kolganova N.I., Ovsyannikov D.Yu., Angel A.E., Biryukova M.V., Gitinov Sh.A., Gorev V.V., Degtyareva E.A., Deeva E.V., Zhdanova O.I., Karpenko M.A., Kessel A.E., Nosov S.A., Pavlova E.S., Sheiko S.N., Sholtoyanu A.V. Extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):45-51. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-45-51

Информация об авторах:

Колганова Наталья Игоревна (Kolganova N.), аспирант кафедры Педиатрии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, педиатр ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; ms.nataliya.kolganova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6923-6060>

Овсянников Дмитрий Юрьевич (Ovsyannikov D., MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы; пульмонолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6 ДЗМ»; mdovsyannikov@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

Анджель Андрей Евгеньевич (Andzhel A.), заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Aandjel@morozdgbk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>

Бирюкова Марина Викторовна (Biryukova M.), аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6 ДЗМ»; dib6@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2033-9437>

Гитинов Шамиль Абдулваидович (Gitinov Sh.), ассистент кафедры Педиатрии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, пульмонолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6232-544X>

Горев Валерий Викторович (Gorev V., PhD), к.м.н., главный внештатный специалист неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

Дептярева Елена Александровна (Degtyareva E., MD, Professor), д.м.н., профессор, доцент кафедры Педиатрии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, президент ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6»; dib6@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4865-732X>

Деева Евгения Викторовна (Deeva E.), к.м.н., заведующий отделением пульмонологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0352-2563>

Жданова Ольга Ивановна (Zhdanova O.), к.м.н., главный врач ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6»; dib6@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1444-1512>

Карпенко Максим Александрович (Karpenko M.), к.м.н., ассистент кафедры Педиатрии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, пульмонолог ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6»; dib6@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7937-722X>

Кессель Александр Евгеньевич (Kessel A.), заведующий неврологическим отделением ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; mdgkb@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6012-250X>

Носов Сергей Анатольевич (Nosov S.), заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №2; ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; noss_2008@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1040-3175>

Павлова Евгения Станиславовна (Pavlova E.), к.м.н., заместитель главного врача по клинко-экспертной работе ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6» ДЗМ; dib6@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6603-7426>

Шолтояну Анатолий Вержилович (Sholtoyanu A.), педиатр, анестезиолог-реаниматолог; ГБУЗ Детская инфекционная клиническая больница №6 ДЗМ; dib6@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9255-8287>

Шейко Светлана Николаевна (Sheiko S.), педиатр, инфекционист ГБУЗ Детская инфекционная клиническая больница №6 ДЗМ; dib6@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0009-0008-3864-9370>

Микоплазмы — одни из самых маленьких (150–250 нм) самореплицирующихся микроорганизмов. *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pn.*) является наиболее частым возбудителем атипичной пневмонии [1–3]. Примерно в 25% случаев заражения *M. pn.* встречаются внелегочные проявления, которые могут развиваться как на фоне респираторных (до, во время или после их появления), так и в отсутствие симптоматики со стороны дыхательной системы [2, 4]. Микоплазмы обитают в дыхательных путях в тесной связи с эпителиальными клетками, но чаще всего, вопреки распространенному мнению об их внутриклеточном обитании, располагаются вне клетки, сливаясь с клеточной мембраной. В ДНК микоплазм отсутствуют гены, ответственные за синтез пептидогликановой клеточной стенки, что определяет непостоянство формы, отсутствие окрашивания по Грамму, нечувствительность к β -лактамам антибиотикам. Хотя *M. pn.* не является частью нормальной микрофлоры, и ее присутствие обычно ассоциировано с острым инфекционным процессом, данный микроорганизм может сохраняться в дыхательных путях хозяина неопределенно долго после исчезновения клинических проявлений заболевания, даже несмотря на адекватную антибактериальную терапию. Исследования с использованием ПЦР-скрининга показали, что возможен статус носителя *M. pn.*, при котором человек является резервуаром и источником инфекции. Инкубационный период варьирует от 4 дней до 3 недель. Вспышки микоплазменной инфекции характерны для мест тесного общения людей — групп дошкольников, школ, общежитий, казарм, особенно для вновь организованных коллективов. Эпидемические вспышки микоплазменной инфекции возникают раз в 4–7 лет [1, 2, 5]. Отсутствие протективного иммунитета от повторного заражения может быть связано с циркуляцией двух иммунологически разных генотипов *M. pn.* [6].

Патогенность микоплазм определяется их способностью вырабатывать токсин внебольничного респираторного дистресс-синдрома (CARDS, англ. — community-acquired respiratory distress syndrome), H_2O_2 , вызывать цитолиз, уходить от иммунного ответа хозяина, вызывать активацию Т- и В-лимфоцитов. Антитела к *M. pn.* перекрестно реагируют с эритроцитами, вызывая гемолиз, и клетками головного мозга [5, 7]. В патогенезе внелегочных проявлений микоплазменной инфекции выделяют следующие механизмы: 1) прямой, при котором микоплазмы обнаруживаются непосредственно в пораженном локусе, вызывая местные воспалительные реакции; 2) не прямой (иммуопосредованные реакции); 3) вазоокклюзия, прямо или косвенно вызванная *M. pn.* [1, 8, 9].

M. pn. в основном поражает дыхательные пути; чаще всего развиваются трахеобронхит и атипичная пневмония (до 40% случаев). Заболевание начинается, как правило, постепенно с недомогания, головной боли, бо-

ли в горле, позже присоединяются осиплость голоса и сухой кашель, который может иметь навязчивый характер, сопровождаться свистящим дыханием [1–3]. Для респираторного микоплазмоза характерен синдром первичного инфицирования в виде обструктивного ларингита, через 10–14 дней после которого развивается обструктивный бронхит, а затем пневмония [10]. С инфекцией, вызванной *M. pn.*, связывают обострения бронхиальной астмы; данный патоген может выступать в качестве триггера астмы («астма позднего начала» у подростков) [11]. Большинство случаев микоплазменной пневмонии протекают в легкой форме и проходят самостоятельно («пневмония на ногах», англ. — walking pneumonia), однако встречаются и тяжелые случаи. Кашель после перенесенной микоплазменной инфекции может сохраняться длительно (до 4 недель и более) [1, 3, 5]. При микоплазменной пневмонии отмечается низкий уровень маркеров бактериальной инфекции (лейкоцитов, нейтрофилов, С-реактивного белка, СРБ, прокальцитонина). Патогномоничных рентгенологических признаков пневмонии, вызванной *M. pn.* нет, однако принято считать, что такая пневмония нередко сопровождается инфильтрацией по типу перисциссурита [1, 12]. Описывают развитие облитерирующего бронхиолита, организующейся пневмонии после перенесенного микоплазмоза у прежде здоровых детей [1, 13]. Спектр возможных нереспираторных проявлений инфекции, вызванной *M. pn.*, а также предполагаемые механизмы их развития представлены в табл. 1.

С целью демонстрации внелегочных проявлений *M. pn.* представляем клинические наблюдения наблюдавшихся нами двух пациентов с сыпью, мукозитом и острой мозжечковой постинфекционной атаксией, развившимися на фоне микоплазменной пневмонии. Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение 1. Мальчик М., 14 лет поступил в ДИКБ №6 ДЗМ 22.10.23 на 5-й день болезни. Из анамнеза известно, что с 18.10.23 у пациента наблюдались лихорадка до 40°C ежедневно, сухой кашель, боль в горле; мальчик получал бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол, цефиксим (без эффекта). На момент поступления в стационар состояние ребенка было средней степени тяжести, сохранялись жалобы на лихорадку, сухой кашель, насморк, слабость. На момент осмотра температура тела составляла 38,9°C, SpO₂ 98%, ЧДД 24 в мин., ЧСС 98 уд/мин. Кожные покровы были бледно-розовыми, сыпи не наблюдалось. В легких выслушивалось жесткое дыхание, единичные сухие хрипы в верхних отделах слева. Был повышен

Таблица 1. Внелегочные проявления инфекции, вызванной *M. pneumoniae*
Table 1. Extrapulmonary manifestations of *M. pneumoniae* infection [1, 8, 9]

Система органов и частота поражения *	Вариант поражения **
Сердечно-сосудистая система (1–8,5%)	• Перикардит¹ • Эндокардит¹ • Миокардит² • Болезнь Kawasaki² • Сердечный тромб³ • Аортальный тромб³ • Эмболия легочных артерий³
Кожа, слизистые (25%)	• Мультиформная эритема² • Крапивница² • Анафилактическая пурпура² • Узловатая эритема² • Кожный лейкокластический васкулит² • Синдром Стивенса-Джонсона² • Сыпь и мукозит, вызванные <i>M. pneumoniae</i>² • Субкорнеальный пустулезный дерматит²
Желудочно-кишечный тракт (25%)	• Гепатит с ранним началом¹ • Гепатит с поздним началом² • Панкреатит³
Система кроветворения (50%)	• Аутоиммунная гемолитическая анемия (титр холодовых гемагглютининов IgM $\geq 1:512$)² • Гемофагоцитарный синдром² • Тромбоцитопеническая пурпура² • Инфекционный мононуклеоз² • ДВС-синдром³ • Инфаркт селезенки³
Костно-мышечная система (14%)	• Артрит¹ • Рабдомиолиз⁴
Нервная система (0,1–6–7%)	• Энцефалит с ранним началом¹ • Миелит с ранним началом¹ • Асептический менингит¹ • Энцефалит с поздним началом² • Миелит с поздним началом² • Синдром Гийена-Барре² • Центральные/периферические нейропатии² • Церебеллит² • Острая мозжечковая атаксия² • Опиостоклонус-миоклонус² • Инсульт³ • Психологические расстройства³ • Некроз полосатого тела³ • Некроз таламуса³ • Острый диссеминированный энцефаломиелит⁴
Органы чувств (редко)	• Средний отит¹ • Ирит² • Конъюнктивит² • Увеит² • Внезапная потеря слуха³ • Буллезный миригит⁴
Мочевыделительная система (редко)	• Гломерулонефрит² • IgA-нефропатия² • Приапизм⁴ • Эмболия почечных артерий⁴

* среди пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной *M. pneumoniae* (серология/ПЦР), ** механизмы развития: 1 — прямой механизм, 2 — иммуноопосредованный механизм, 3 — вазоокклюзия, 4 — неустановленный механизм

уровень СРБ до 52,6 мг/л, в остальных показателях клинического, биохимического анализов крови, клинического анализа мочи были в пределах нормы. По данным ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ) изменений обнаружено не было. Ребенку была проведена рентгенография органов грудной клетки, по данным которой были выяв-

лены инфильтративные изменения S6 левого легкого. По данным УЗИ плевральных полостей, данных за плевральный выпот получено не было. По данным ПЦР назофарингеального мазка, была обнаружена ДНК *M. pl.*, при этом специфические антитела IgM, IgG отсутствовали. ПЦР на *S. pneumoniae*, респираторные вирусы



Рисунок 1. Пациент М., 14 лет. Везикулезно-буллезная сыпь на коже лица, шеи, кистей, конъюнктивит, хейлит. Элементы сыпи обработаны фукарцином

Picture 1. Patient M., 14 years old. Vesicular-bullous rash on the face, neck, hands, conjunctivitis, cheilitis. Aniline dye «fukartsin» is applied

была отрицательной. У ребенка была диагностирована внебольничная левосторонняя сегментарная (S6) пневмония, вызванная *M. рп.*, была назначена терапия азитромицином 500 мг внутрь в течение 3 дней. На фоне терапии в состоянии пациента наблюдалась положительная динамика: температура тела не поднималась выше 38,1 °C, уменьшился кашель. Однако 29.10.23 на 12-й день заболевания у мальчика внезапно появилось покраснение глаз, хейлит, обильная везикулезно-буллезная сыпь на лице, шее, туловище, конечностях, сопровождающаяся зудом (рис. 1). Общее состояние было тяжелым в связи с интоксикационным синдромом, пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находился по 02.11.23.

Был заподозрен диагноз токсический эпидермальный некролиз (синдром Стивенса-Джонсона, ССД), проводилась дифференциальная диагностика с многоморфной экссудативной эритемой. Вместе с тем обращал на себя внимание отрицательный симптом Никольского (отсутствовала десквамация верхних слоев эпидермиса при трении, давлении на участок кожи, прилегающий к булле). Пациент был консультирован дерматовенерологом, аллергологом-иммунологом, офтальмологом, пульмонологом. По результатам консилиума было принято решение, что у ребенка имеет место поражение кожи при микоплазменной инфекции, была назначена терапия преднизолоном (30 мг внутривенно в течение 5 дней), в течение 2 дней вводился иммуноглобулин для внутривенного введения (2 г/кг/сут). В связи с явлениями эписклерита, псевдомембранозного конъюнктивита, блефарита ребенку была назначена гидрокортизоновая мазь 0,5% на нижнее веко 4 раза в день, дексаметазон 0,1% по 1 капле 8 раз в день. На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, лихорадка была купирована, кашель уменьшился, явления сыпи и мукозита в динамике с уменьшением. 13.11.23 ребенок был выписан домой. По данным катamnестического наблюдения, эписклерит, блефаро-конъюнктивит осложнился стенозом слезных точек вследствие рубцового процесса. Через 6 мес. после выписки был госпитализирован в Морозовскую ДГКБ в связи с обструктивным бронхитом на фоне ОРЗ, при серологическом исследовании выявлены IgM, IgG к *M. рп.*, при проведении спирометрии проба с бронхолитиком отрицательная (прирост объема форсированного выдоха за 1 сек. — 5%), элементы сыпи в стадии пигментации.

Известно, что различные сыпи могут сопровождать течение многих респираторных инфекционных заболеваний. Зачастую их сложно отличить от реакций на лекарственные препараты (мультиформная экссудативная эритема, лекарственная эритродермия, DRESS-синдром, ССД и др.). В последние годы с целью предотвращения разночтений выделяют специфический синдром — реактивная инфекционная слизисто-кожная сыпь (англ. — reactive infectious mucocutaneous eruption, RIME), представляющая собой тяжелую слизисто-кожную реакцию, ассоциированную с бактериальной или вирусной респираторной инфекцией (чаще всего вызванной *M. рп.*) преимущественно у детей и подростков. RIME рассматривается в качестве отличного от ССД/токсического эпидермального некролиза и мультиформной эритемы патологического состояния, характеризующаяся отличной этиологией (вирусные и бактериальные инфекции, а не лекарственные препараты), отличным патогенезом, отрицательным симптомом Никольского, более легким течением и в целом более благоприятным прогнозом. Предложены следующие диагностические критерии RIME: 1) развитие у детей, подростков (RIME у взрослых встречается редко); 2) слизисто-кожная сыпь, затрагивающая один или несколько участков с вовлечением < 10% площади поверхности тела; 3) рассеянные везикулезно-буллезные или атипичные мишеневидные элементы сыпи; 4) отсутствие в анамнезе приема новых лекарственных препаратов в течение нескольких недель; 5) наличие в анамнезе продромальных симптомов (кашель, лихорадка, недомогание) в предыдущие 7–10 дней; 6) идентификация *M. рп.* (реже *S. pneumoniae*, респираторных вирусов) [14].

Частным случаем RIME является сыпь и мукозит, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* (англ. — *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis, MIRM); данный термин был введен в 2015 г. с целью подчеркнуть, что данное состояние отлично от ССД [4, 14–16]. Дерматологические проявления, связанные с инфицированием *M. рп.*, могут проявляться изолированным мукозитом, реже мукозитом с умеренным поражением кожи [17]. Кожные элементы морфологически разнообразны: везикулезно-буллезные, мишеневидные, по типу уртикарной сыпи и др. Вследствие плеоморфного характера высыпаний, MIRM прежде часто расценивали как проявления спектра мультиформная эритема — токсический эпидермальный некролиз (ССД) [1, 2, 4]. Основные отличительные черты MIRM и ССД на основании данных

Таблица 2. Сравнительная характеристика сыпи и мукозита, вызванного *M. pneumoniae*, и синдрома Стивенса-Джонсона
Table 2. Key characteristics of *M. pneumoniae* rash and mucositis and Stevens-Johnson syndrome [4]

	Сыпь и мукозит, вызванные <i>M. pneumoniae</i>	Синдром Стивенса-Джонсона
Время появления поражения	Через 3—21 день после появления респираторных симптомов, длятся < 14 дней и редко ассоциированы с тяжелыми осложнениями.	Симптомы появляются в течение нескольких недель (1—3 недели) после начала применения причинного препарата.
Поражения кожи и слизистых оболочек	Изолированный мукозит ИЛИ мукозит + + вовлечение кожи (чаще умеренное): элементы макуло-папулезные, везикулезно-буллезные, мишеневидные, крапивница, синдром Джанотти-Крости, узловатая эритема	Появление мишеневидных пятен, быстро сливающихся с образованием плоских пузырей, которые лопаются с отторжением эпидермиса в течение 1—3 дней. Ногти и брови могут отторгаться вместе с эпителием. Могут быть вовлечены ладони и ступни. Характерны болезненность кожи, слизистых оболочек и глаз.
Типичная локализация	Кожа лица, туловища, конечностей	Генерализованная. Начинается на лице и грудной клетке, затем распространяется по всему телу.
Терапия	• системная антибактериальная терапия (макролиды) • + СГКС • ± ВВИГ • местный уход	• отмена причинного препарата • местный уход • регидратация, обезболивание • СГКС • ВВИГ или циклоспорин • системная антибактериальная терапия для профилактики вторичных инфекций

СГКС — системные глюкокортикостероиды; ВВИГ — иммуноглобулин для внутривенного введения

литературы и анализа клинического наблюдения представлены в табл. 2.

Клиническое наблюдение 2. Девочка А., 6 лет. Из анамнеза известно, что с 6.10.23 по 10.10.23 девочка на дому перенесла ОРЗ, протекавшее с умеренной ринореей, сухим кашлем, по поводу чего принимала бромгексин. С 10.10.23 вновь посещала школу, при этом умеренный кашель сохранялся. С 12.10.23 девочка начала жаловаться на нарастающие в динамике боли в эпигастральной области, не связанные с приемом пищи, состояние ребенка было сонливое, отмечалась слабость, сниженный аппетит. 15.10.23 была однократная рвота, в остальном сохранялись прежние жалобы, при этом девочка посетила кружок в школе. Однако 16.10.23 около 7 часов утра у девочки внезапно появилось головокружение, резко выраженная слабость, головная боль. Ребенок был доставлен в приемное отделение Морозовской ДГКБ машиной скорой медицинской помощи. На момент поступления состояние пациентки было средней степени тяжести. Девочка была в сознании (оценка по шкале комы Глазго 15 баллов), однако на контакт шла неохотно, на вопросы отвечала правильно, но односложно и после небольшой паузы. На момент осмотра температура тела составляла 36,6°C, SpO₂ 97%, ЧДД 23 в мин., ЧСС 106 уд/мин. Кожные покровы были бледно-розовыми, сыпи не наблюдалось. Отмечался редкий сухой кашель, одышка смешанного характера на фоне физической активности. В легких выслушивалось жесткое дыхание, единичные сухие хрипы в верхних отделах справа. Девочка жаловалась на боли в эпигастральной области. При осмотре живот был мягкий, доступен поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах. Стул, со слов родите-

лей, был накануне обычной окраски и консистенции. Мочеиспускание было в норме. Обращали на себя внимание нечеткость («смазанность») речи, дезориентация, нарушение походки, головокружение при вертикализации, тошнота, рвота, головная боль. При осмотре наблюдалась выраженная вялость, слабость. В остальном неврологический статус без особенностей: менингеальной симптоматики, нистагма, нарушения рефлексов, мышечной силы, чувствительности выявлено не было. Пациентке было проведено обследование в рамках предварительного диагноза «острый живот», включавшее УЗИ органов брюшной полости и малого таза (выявлены эхографические признаки мезентеральной лимфаденопатии, динамических изменений кишечника, взвеси в просвете мочевого пузыря), девочка была консультирована детским хирургом, детским гинекологом. По результатам обследования данных за острую хирургическую или гинекологическую патологию получено не было. Пациентке была выполнена рентгенография органов грудной клетки, были выявлены инфильтративные изменения по типу перисциссурита в S3 правого легкого (рис. 2). По лабораторным данным, отмечалось ускорение СОЭ до 51 мм/час, наблюдался нейтрофилез (8,22 × 10⁹/л), повышения уровня СРБ выявлено не было. По данным серологического обследования у девочки были обнаружены антитела IgM и IgG к *M. pl.* Таким образом, ребенку был установлен диагноз внебольничная правосторонняя сегментарная (S3) пневмония микоплазменной этиологии.

В связи с выраженной неврологической симптоматикой, слабостью, головной болью, резко выраженным головокружением и периодически рвотой при вертикализации, было проведено комплексное лабораторно-инст-



Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки А. от 16.10.23 в прямой и боковой проекции, перисцисурит
Picture 2. Chest X-ray of patient A. in frontal and lateral projection, periscissuritis, 16.10.23

рументальное обследование, девочка была консультирована неврологом. Уровень глюкозы венозной крови определялся в пределах нормы, кетоны в моче обнаружены не были. По данным КТ, МРТ головного мозга, ЭЭГ, ЭКГ, ЭхоКГ, исследования кардиоспецифических маркеров (BNP, КФК, ЛДГ, тропонин I) патологических изменений выявлено не было. Девочке была выполнена люмбальная пункция, показатели ликвора были в пределах референсных значений, ПЦР ликвора на вирусные инфекции была отрицательной. По результатам химико-токсикологического исследования крови и мочи, токсических веществ обнаружено не было. Были проведены проба Манту и Диаскинтест; при оценке через 72 часа результат был отрицательный. Был установлен диагноз «острая постинфекционная мозжечковая атакия».

Ребенку проводилась эмпирическая антибактериальная терапия (амоксциллин+клавулановая кислота парентерально), после получения результатов ИФА-диагностики был назначен азитромицин 300 мг 1р/сут парентерально. В связи с выраженной атаксией ребенок получал терапию дексаметазоном в дозе 3 мг парентерально в течение 6 дней, в связи с рвотой — ондансетрон, дротаверин, инфузионную, гастропротективную (алгедрат+магния гидрооксид) терапию; по назначению невролога — левокарнитин. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациентки, кашель, атакия, лабораторные маркеры воспаления заметно уменьшились, рвота, боли в эпигастрии прекратились. На момент выписки сохранялся умеренный астенический синдром, а также умеренно выраженная атакия.

Согласно литературным данным, неврологические проявления встречаются менее, чем в 0,1% случаев серологически подтвержденной инфекции *M. rp.* и у 1—

10% пациентов, которым требуется госпитализация. *M. rp.* способна вызывать поражение ЦНС (табл. 1) как за счет прямого воздействия, о чем будет свидетельствовать обнаружение *M. rp.* в ликворе с помощью ПЦР, так и за счет иммуноопосредованных механизмов. В связи с этим выделяют ранние (менее 7 дней болезни, прямой механизм) и поздние (более 7 дней от начала заболевания, иммуноопосредованный механизм) неврологические проявления микоплазменной инфекции [1, 2, 8, 9].

Заключение

Выдающийся отечественный микробиолог профессор А.Н. Маянский в своей книге «Патогенетическая микробиология» в качестве эпиграфа к главам, посвященным отдельным возбудителям инфекционных заболеваний, выбрал русские народные пословицы. Эпиграф к главе «Микоплазмы» — пословица «Ни рыба, ни мясо, ни кафтан, ни ряса» [5]. Микоплазмы и вызванные ими инфекции полностью соответствуют приведенному сравнению — это бактерии, на которые не действуют β -лактамы антибиотики, обычно на бактерии действующие; инфекции, вызванные *M. rp.*, сопровождаются низким уровнем лабораторных маркеров бактериальной инфекции; микоплазменная пневмония может сопровождаться скудными физикальными и рентгенологическими проявлениями, типичной пневмонии не соответствующими (сухие свистящие хрипы, в ряде случаев имитирующие обострение/дебют бронхиальной астмы, КТ-картина бронхоолита). Наконец, при респираторном микоплазмозе в клинической картине могут доминировать внереспираторные проявления, о чем наглядно свидетельствуют представленные наблюдения сыпи и мукозита, вызванных *M. rp.*, отличного от ССД, и постинфекционной атаксии. Данные проявления развились у пациентов отсрочено от респираторных проявлений инфекции, вызванной *M. rp.*, имевших вышеописанные в приведенных клинических наблюдениях характерные признаки. При респираторном микоплазмозе необходима настороженность в отношении возможности внереспираторных проявлений, встречающихся с высокой частотой. Сыпи, поражения слизистых оболочек при микоплазменной инфекции неверно расценивать как лекарственную аллергию, тем более что макролиды крайне редко вызывают аллергические реакции. Необходимо помнить о возможности связи данных многообразных кожно-слизистых проявлений с *M. rp.*, использовать для их диагностики соответствующие диагностические критерии. Пациенты с нереспираторными проявлениями инфекции, вызванной *M. rp.*, нуждаются в мультидисциплинарном подходе, в чем и состоит залог успеха их ведения.

Список литературы:

1. Roberts I. Nelson's textbook of pediatrics (21th edn.), by R. Kliegman, J. St. Geme, N. Blum, T. Tasker, S. Shah, K.Wilson (eds). Elsevier, 2020:1610.

References:

1. Roberts I. Nelson's textbook of pediatrics (21th edn.), by R. Kliegman, J. St. Geme, N. Blum, T. Tasker, S. Shah, K.Wilson (eds). Elsevier, 2020:1610.

2. Sánchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae*-an emerging extra-pulmonary pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(2): 105–17. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01834.x.
3. Abdulhadi B, Kiel J. *Mycoplasma Pneumonia*. [Updated 2023 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430780/>. Accessed 18.11.2023.
4. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 72(2):239–45. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
5. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология. Нижний Новгород: изд. НГИА, 2006:279–287.
6. Jacobs E, Vonski M, Oberle K, Opitz O, Pietsch K. Are outbreaks and sporadic respiratory infections by *Mycoplasma pneumoniae* due to two distinct subtypes? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15(1):38–44. DOI: 10.1007/BF01586183.
7. Jiang Z, Li S, Zhu C, Zhou R, Leung PHM. *Mycoplasma pneumoniae* Infections: Pathogenesis and Vaccine Development. *Pathogens.* 2021; 10(2):119. DOI: 10.3390/pathogens10020119.
8. Vervloet LA, Marguet C, Camargos PA. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. *Braz. J. Infect. Dis.* 2007; 11(5):507–14. DOI: 10.1590/s1413-86702007000500012.
9. Narita M. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Front. Microbiol.* 2016; 7:23. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00023.
10. Шройт И.Г., Василос Л.В., Козлюк А.С. Синдром заражения при респираторном микоплазмозе. *Педиатрия.* 1981; 7:9–11.
11. Бронхиальная астма и инфекции. Под ред. Р.Дж. Мартина, Е.Р. Сазерленда; Пер. с англ.; Под ред. О.М. Курбачевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022:384.
12. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2021; 66(1):9–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21
13. Петрайкина Е.С., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Айрапетян М.И., Булышко С.А., Гитинов Ш.А., и др. Организующая пневмония у детей: эпидемиология, этиологическая структура, клиническая и компьютерно-томографическая семиотика, коморбидность и терапия. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2023; 102(5):26–37. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-26-37.
14. Mathes E, Kittler NW. Reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME). UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/reactive-infectious-mucocutaneous-eruption-rime>. Accessed: 18.11.2023.
15. Bachot N, Roujeau JC. Differential Diagnosis of Severe Cutaneous Drug Eruptions. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4(8):561–72. DOI:10.12807/1-200304080-00006
16. Vassallo C, Ruffo Di Calabria V, Isoletta E, Biscarini S, Di Filippo A, Brazzelli V. Clinical and microbiological characteristics of reactive infectious mucocutaneous eruption: A case series of 5 patients. *JAAD Case Rep.* 2021; 17:152–56. DOI: 10.1016/j.jidcr.2021.09.029.
17. Кувардина Н.О., Харламова Ф.С., Полеско И.В., Шамшева О.В., Остапущенко О.С. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей. *Детские инфекции.* 2019; 18(3):5–10. DOI:10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10.
2. Sánchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae*-an emerging extra-pulmonary pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(2): 105–17. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01834.x.
3. Abdulhadi B, Kiel J. *Mycoplasma Pneumonia*. [Updated 2023 Jan 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430780/>. Accessed 18.11.2023.
4. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 72(2):239–45. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
5. Mayansky A.N. Pathogenetic microbiology. Nizhny Novgorod: NGIA, 2006: 279–287. (In Russ.)
6. Jacobs E, Vonski M, Oberle K, Opitz O, Pietsch K. Are outbreaks and sporadic respiratory infections by *Mycoplasma pneumoniae* due to two distinct subtypes? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15(1):38–44. DOI: 10.1007/BF01586183.
7. Jiang Z, Li S, Zhu C, Zhou R, Leung PHM. *Mycoplasma pneumoniae* Infections: Pathogenesis and Vaccine Development. *Pathogens.* 2021; 10(2):119. DOI: 10.3390/pathogens10020119.
8. Vervloet LA, Marguet C, Camargos PA. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. *Braz. J. Infect. Dis.* 2007; 11(5):507–14. DOI: 10.1590/s1413-86702007000500012.
9. Narita M. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Front. Microbiol.* 2016; 7:23. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00023.
10. Shroit I.G., Vasilos L.V., Kozlyuk A.S. Infection syndrome in respiratory mycoplasmosis. *Pediatrya=Pediatrics.* 1981; 7:9–11. (In Russ.)
11. Bronchial asthma and infections. Edited by R.J. Martin, E.R. Sutherland; Translated from English; Edited by O.M. Kurbacheva. M.: GEOTAR-Media, 2022:384. (In Russ.)
12. Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions. *Ros. Vestn. Perinatol. i Pediatr.* 2021; 66(1):9–21. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21 (In Russ.)
13. Petryaykina E.S., Kolganova N.I., Ovsyannikov D.Yu., Ayrapetyan M.I., Bulynko S.A., Gitinov Sh.A., et al. Organizing pneumonia in children: epidemiology, etiological structure, clinical and computed tomographic semiotics, comorbidity, therapy. *Pediatria G.N. Speransky.* 2023; 102(5):26–37. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-26-37. (In Russ.)
14. Mathes E, Kittler NW. Reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME). UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/reactive-infectious-mucocutaneous-eruption-rime>. Accessed: 18.11.2023.
15. Bachot N, Roujeau JC. Differential Diagnosis of Severe Cutaneous Drug Eruptions. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4(8):561–72. DOI:10.28071-200304080-00006
16. Vassallo C, Ruffo Di Calabria V, Isoletta E, Biscarini S, Di Filippo A, Brazzelli V. Clinical and microbiological characteristics of reactive infectious mucocutaneous eruption: A case series of 5 patients. *JAAD Case Rep.* 2021; 17:152–56. DOI: 10.1016/j.jidcr.2021.09.029.
17. Kuvardina H.O., Kharlamova F.S., Polesko I.V., Shamsheva O.V., Ostapuschenko O.S. The role of mixed *Mycoplasma* and *Herpesvirus* infections in case of skin lesions in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2019; 18(3):5–10. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10

Статья поступила 16.03.24

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

Сочетанное течение тяжелой формы коклюша с риновирусной инфекцией и COVID-19 у ребенка раннего возраста

Попова О. П.¹, Бунин С. В.², Швецова Ю. В.², Трушаклова С. В.³, Прохоренко А. А.¹, Краснослободцев К. Г.³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ

³ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России

Коклюш не теряет высокую значимость в инфектологии. Сочетание коклюша с различными вирусными инфекциями может определять характер течения заболевания, развитие осложнений. Особый интерес в современных условиях представляют ассоциации коклюша с вирусными агентами, значимость которых увеличивается благодаря совершенствованию диагностики в последние годы. Представлен клинический случай течения тяжелой формы коклюша в сочетании с риновирусной инфекцией и COVID-19 у ребенка в возрасте 1 месяца жизни. Показана клинико-лабораторная динамика заболевания и развитие осложнений и особенности фармакологической терапии.

Ключевые слова: коклюш, COVID-19, риновирус, пневмония, кашель

Combined course of severe whooping cough with rhinovirus infection and COVID-19 in an early child

Popova O. P.¹, Bunin S. V.², Shvetsova Yu. V.², Trushakova S. V.³, Prokhorenko A. A.¹, Krasnoslobodtsev K. G.³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Infection Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

³National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya

Whooping cough does not lose its high importance in infectology. The combination of whooping cough with various viral infections can determine the nature of the disease and the development of complications. Of particular interest in modern conditions are the associations of whooping cough with viral agents, the significance of which has increased due to improved diagnostics in recent years. A clinical case of severe whooping cough in association with COVID-19 and rhinovirus infection in a child aged 1 month is presented. The clinical and laboratory dynamics of the disease and the features of pharmacological therapy are shown.

Keywords: whooping cough, COVID-19, rhinovirus, pneumonia, cough

Для цитирования: Попова О.П., Бунин С.В., Швецова Ю.В., Трушаклова С.В., Прохоренко А.А., Краснослободцев К.Г. Сочетанное течение тяжелой формы коклюша с риновирусной инфекцией и COVID-19 у ребенка раннего возраста. Детские инфекции. 2024; 23(2):52-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-52-54

For citations: Popova O.P., Bunin S.V., Shvetsova Yu.V., Trushakova S.V., Prokhorenko A.A., Krasnoslobodtsev K.G. Combined course of severe whooping cough with rhinovirus infection and COVID-19 in an early child. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):52-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-52-54

Информация об авторах:

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

Бунин Сергей Валерьевич (Bunin S.), заведующий 9-м инфекционным педиатрическим отделением ИКБ №1; bunin_sergey72@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7474-6292

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

Трушаклова Светлана Викторовна (Trushakova S., PhD), к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»; s.trushakova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9610-3041

Прохоренко Анастасия Анатольевна (Prokhorenko A.), ординатор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования; romashovaanastasia@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0001-3381-1614

Краснослободцев Кирилл Геннадьевич (Krasnoslobodtsev K.) научный сотрудник, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»; http://orcid.org/0000-0003-1745-9128

Коклюш сохраняет высокую актуальность в инфектологии. В последние годы, начиная с конца 2022 года, отмечается значительный рост заболеваемости как в Российской Федерации в целом, так и в Москве. Согласно данным официальной статистики, в 2023 году показатель заболеваемости коклюшем в Москве составил 64,8 против 7,63 на 100 тыс. населения в 2022 году, в РФ — 36,15 против 2,14 на 100 тыс. населения. Обращает на себя внимание активное вовлечение в эпидемический процесс детей в возрасте до 1 года. Среди госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ в 2023 году больных 50% составили пациенты этой возрастной группы. Ранний возраст детей является одним из основных факторов, влияющих на тяжесть течения заболевания, что связано, прежде всего, с анатомо-физиологическими особенностями и транзиторной возрастной недостаточностью в иммунном ответе [1, 2, 3, 4]. До начала массовой вакцинации коклюш был одной из основных причин детской смертности. В развивающихся

странах по-прежнему сохраняются высокие показатели летальности, достигая 23% [5].

Согласно многолетним наблюдениям, утяжеляет течение и является прогностически неблагоприятным сочетание коклюша с различными респираторными инфекциями. Наибольшую долю, по данным отдельных авторов, до 44,5–60%, составляют больные коклюшем в ассоциации с острыми респираторными вирусными инфекциями различной этиологии [6, 7]. Усовершенствование клинико-лабораторной диагностики, активное применение метода ПЦР в последние годы позволило расширить спектр этиологии вирусных инфекций. К ним относятся риновирус, метапневмовирус, бокавирус, сезонный коронавирус, об увеличении удельного веса и клинической значимости которых свидетельствуют данные различных авторов [8, 9, 10, 11, 12]. Изменение структуры ОРВИ нашло отражение в вариантах микст инфекций у больных коклюшем. На фоне актуальности новой коронавирусной инфекции COVID-19 нам пред-

ставилась возможность наблюдения за больными коклюшем в сочетании и с этим вирусным агентом.

С целью демонстрации ранее не наблюдавшегося нами варианта микст инфекции приводим клинический пример сочетанного течения тяжёлой формы коклюша с риновирусной инфекцией и COVID-19 у ребёнка раннего возраста. Получено информированное согласие родителей.

Клинический пример. Девочка Э., 1 месяца жизни, была доставлена в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ с направляющим диагнозом «коклюш, ОРВИ». Жалобы при поступлении на частый приступообразный кашель с цианозом, покраснением лица, периодической рвотой на высоте кашля.

Из анамнеза заболевания: ребенок болен с 29.12.23, когда появились слизистые выделения из носа без повышения температуры и нарушения самочувствия ребенка. К врачу не обращались, самостоятельно применяли назальный сосудосуживающий препарат. С 08.01.2024 присоединился редкий сухой кашель, в связи с чем 10.01.2024 осмотрена педиатром, диагноз: ОРВИ. К лечению рекомендовано добавить промывание носа раствором воды Адриатического моря с натуральными микроэлементами («Аква Марис»). В последующие дни кашель усиливался, приобретая приступообразный характер, с гиперемией лица. 18.01.2024 повторно осмотрена педиатром, рекомендовано обследование. В результате рентгенографического исследования органов грудной клетки патологии не было выявлено; в общем анализе крови лейкоциты — $12,61 \times 10^9/\text{л}$. Назначено лечение: амоксициллин+клавулановая кислота (амоксиклав), ингаляции с будесонидом и ипратропия бромид + фенотеролом. С 19.01.2024 отмечалось значительное усиление и учащение приступов кашля, сопровождающихся периоральным цианозом, рвотой на высоте кашля. Вызвана бригада СМП, ребенок доставлен в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ.

Анамнез жизни не отягощён: от 2 беременности, 2 родов без патологии. Вес при рождении 3700 г, длина 53 см. Находилась на грудном вскармливании с достаточной прибавкой в весе.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести. Вяловата. Appetit сохранен, но отмечалось быстрое утомление на фоне грудного кормления. Кашель приступообразный, частый, через каждые 2—3 часа с гиперемией лица, повторным периоральным цианозом и кратковременным апноэ при отдельных приступах. Отмечалась гиперемия задней стенки глотки, небных дужек. Носовое дыхание затруднено, скудные слизистые выделения. Не лихорадила. При аускультации дыхание проводится во все отделы с жестким оттенком, хрипов нет. ЧДД 36/мин SpO_2 97%. Тоны сердца ритмичные, звучные. ЧСС 135 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Диурез и стул в норме. В общем анализе крови при поступлении обращал на себя внимание лейкоцитоз $38,07 \times 10^9/\text{л}$ лимфоцитарного характера, методом ПЦР обнаружена ДНК *Bordetella pertussis*. Результаты исследования на ЦМВ методом ПЦР и ИФА отрицательные. При обследовании методом ПЦР слизи из ротоглотки также выделена РНК SARS-CoV-2 и Rhinovirus, что свидетельствовало о течении микст инфекции коклюша, тяжелой формы в сочетании с вирусной инфекцией смешанной этиологии (COVID-19, риновирусной). Назначено лечение: азитромицин 10 мг/кг в течение 3 дней, рекомбинантный интерферон альфа-2b (гриппферон) в нос, дексаметазон 1 мг/кг/сут, бутамират 10 капель 4 раза в сутки, бифидумбактерин, оксигенотерапия.

В динамике, на 4-е сутки пребывания в отделении, отмечалось изменение аускультативной картины в легких в виде появления сухих свистящих и влажных мелкопузырчатых хрипов, больше в верхних отделах справа. Появилась смешанная одышка в покое, отечность лица (преимущественно в периорбитальной области), росли симптомы интоксикации (вялость, снижение аппетита), SpO_2 94%. При контрольном исследовании в анализе крови выявлено нарастание лейкоцитоза до $46,18 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением нейтрофилов, тромбоцитоза до $760 \times 10^9/\text{л}$. По данным биохимического анализа крови, ЛДГ 912 МЕ/л, СРБ 1 мг/л. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки признаки правосторонней верхнедолевой пневмонии, что в совокупности с лабораторными данными не исключало присоединение бактериальной флоры. В связи с этим и с нарастанием бронхообструкции к лечению был добавлен цефтриаксон 80 мг/кг/сут. в/м, ингаляционная терапия (ипратропия бромид + фенотерол, будесонид). Ребенок находился на постоянной кислородной поддержке.

В последующем, на 7-е сутки пребывания в стационаре, в общем анализе крови выявлено увеличение количества лейкоцитов до $86,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов до $877 \times 10^9/\text{л}$ и D-димера до 673 нг/мл (норма 0—250 нг/мл) в биохимическом анализе крови при сохранении низкого СРБ — 2 мг/л, прокальцитонина — 0,14 мг/л. Наряду с этим наблюдались подъемы температуры до субфебрильных значений, нарастание одышки с сохранением в легких явлений бронхоолита, изменение характера мокроты с приобретением мутного оттенка. Обращали на себя внимание смена периодов беспокойства ребенка с монотонным плачем и сонливости, что не исключало развитие энцефалических расстройств. На контрольной рентгенографии — течение правосторонней верхнедолевой пневмонии, бронхоолита.

Учитывая клинко-лабораторные и рентгенологические данные (частые приступы спазматического кашля до 25 раз в сутки с явлениями гипоксии в сочетании с дыхательной недостаточностью на фоне бронхообструкции, лейкоцитоз с воспалительным сдвигом) можно было думать о вирусно-бактериальной этиологии заболевания. Присоединение риновирусной инфекции и COVID-19, а также вторичной бактериальной флоры привело к развитию бронхообструктивного синдрома и пневмонии, что усугубило течение тяжелой формы коклюша.

Клинический диагноз. Основной: Коклюш, тяжелая форма. Сопутствующий диагноз: Вирусная инфекция смешанной этиологии (COVID-19, риновирусная инфекция). Осложнения: Правосторонняя верхнедолевая пневмония. Обструктивный бронхит. ДН 2 степени. Энцефалопатия.

В связи с тяжестью состояния ребенка на основании вышеперечисленного консилиумом врачей с участием клинического фармаколога произведена смена антибактериального препарата: назначен эртапенем 15 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно капельно off-label по жизненным показаниям, а также нормальный человеческий иммуноглобулин внутривенно, левокарнитин 30% (элькар) внутрь.

На фоне коррекции терапии значительно уменьшилась частота приступов с сокращением их продолжительности, отмечалась положительная аускультативная динамика в легких, купирован отечный синдром, отмечалось снижение лейкоцитоза до $72,2 \times 10^9/\text{л}$ со стабильной тенденцией к уменьшению в последующем.

В дальнейшем также отмечалась положительная динамика в состоянии ребенка: количество приступов за сутки не более 7–8 раз, восстановился аппетит, нормализовался сон, уменьшились явления бронхообструкции, улучшилась рентгенологическая картина в лёгких: правосторонняя верхнедолевая пневмония в стадии обратного развития.

К моменту выписки из стационара (на 19-е сутки) состояние ребёнка удовлетворительное, в анализе крови количество лейкоцитов уменьшилось до $12 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано амбулаторное долечивание, включающее противокашлевую, ноотропную, общеукрепляющую, пробиотическую терапию.

Заключение

Наши собственные клинические наблюдения и данные литературы показывают, что у детей раннего возраста по-прежнему наблюдается тяжёлое и осложнённое течение коклюша, которое усугубляется при присоединении

других инфекционных патогенов [3, 4, 7]. Представленный клинический случай коклюша в сочетании с COVID-19 и риновирусной инфекцией у ребенка в возрасте 1 месяца жизни показывает тяжесть течения и развитие осложнений, что подчеркивает значимость своевременной верификации сопутствующих инфекций. Ребенок поступил в стационар на 3-й неделе заболевания в спазматическом периоде. Тяжесть состояния была обусловлена не только частотой приступов спазматического кашля и гипоксией, но и развитием пневмонии и бронхообструктивного синдрома при смешанном течении коклюша с риновирусной и COVID-19 инфекциями с присоединением вторичной бактериальной флоры, потребовавшим адекватной антибактериальной терапии. Следовательно, своевременная клиничко-лабораторная диагностика различных вариантов микст инфекций может служить одним из способов оптимизации лечения и прогноза коклюша у детей раннего возраста.

Список литературы:

1. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю., Карасев В.В., Починяева Л.М., Калисникова Е.Л. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. Журнал инфектологии. 2019; 11(2):88–96. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96
2. Басов А.А., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Зекорева А.Х. Проблема коклюша в некоторых регионах мира. Инфекция и иммунитет. 2019; 9(2):354–362. DOI:10.15789/2220-7619-2019-2-354-362
3. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(6):98–104. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104
4. Иозефович О.В., Харит С.М., Бобова Е.И., Будникова Е.А. Коклюш у ребёнка первого месяца жизни из семейного контакта. Журнал инфектологии. 2021; 13(2):149–153. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-149-153
5. Pramono R.X.A., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E. A cough-based algorithm for automatic diagnosis of pertussis. PLoS One. 2016; 11(9):e 0162128. DOI:10.1371/journal.pone.0162128
6. Хохлова Е.Н., Драчева Н.А., Гришакова Т.В. Особенности коклюша в Курской области по данным инфекционного стационара. Детские инфекции. 2020; 19(1):21–25. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-21-25>
7. Попова О.П., Блякхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Драчева Н.А. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(5):82–87. DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87
8. 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
9. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Орлова Е.Д. Метапневмовирусная инфекция у детей. Педиатр. 2020; 11(5):15–19.
10. Шамшева О.В. Грипп и ОРВИ у детей. М.: Геотар-Медиа, 2018:112.
11. Мескина Е.Р. Медико-социальное значение острых респираторных вирусных инфекций. Что нового? Лечение и профилактика. 2018; 8(4):41–51.
12. Геппе Н.А., Горелов А.В., Козлова Л.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. М.: МедКом-Про, 2018:254. ISBN 978-5-9500978-0-5

References:

1. Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyayeva L.M., Kalisnikova E.L. Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophyllactics. Zhurnal Infekologii=Journal Infectology. 2019; 11(2):88–96. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96
2. Basov A.A., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Zekoreeva A.K. The problem of pertussis in some regions of the world. Infektsiya i Immunitet=Russian Journal of Infection and Immunity. 2019; 9(2):354–362. (In Russ.). DOI:10.15789/2220-7619-2019-2-354-362
3. Babachenko I.V., Nesterova Y.V., Skripchenko N.V. Clinical and laboratory peculiarities of whooping cough in children of different age groups. Pediatriya imeni G.N. Speranskogo=Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2020; 99(6):98–104 (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104
4. Iozefovich O.V., Kharit S.M., Bobova E.I., Budnikova E.A. Pertussis in a child of the first month of life from family contact. Zhurnal Infekologii=Journal Infectology. 2021; 13(2):149–153. (In Russ.). DOI:10.22625/2072-6732-2021-13-2-149-153
5. Pramono R.X.A., Imtiaz S.A., Rodriguez-Villegas E. A cough-based algorithm for automatic diagnosis of pertussis. PLoS One. 2016; 11(9):e 0162128. DOI:10.1371/journal.pone.0162128
6. Khokhlova E.N., Dracheva N.A., Grishakova T.V. Features of Pertussis in the Kursk region according to the infectious diseases hospital. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(1):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-21-25>
7. Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Dracheva N.A., et al. Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021; 66(5):82–87. (In Russ.). DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87
8. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignatyeva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D. et al. Features of the circulation of ARVI pathogens during of emergence and widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022; 21(4): 16–26 (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
9. Sharipova E.V., Babachenko I.V., Orlova E.D. Metapneumovirus infection in children. Pediatr=Pediatrician. (St. Petersburg). 2020; 11(5):13–19. (in Russ.)
10. Shamsheva O.V. Influenza and acute respiratory viral infections in children. M. Geotar-Media, 2018:112. (in Russ.)
11. MeskinaYe.R. Medical and social significance of acute viral respiratory infections. Anything new? Lecheniye i Profilaktika=Treatment and Prevention. 2018; 8(4):41–51. (in Russ.)
12. 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. M.: MedCom-Pro, 2018:254. (in Russ.)

Статья поступила 21.02.24

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

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

Клинический случай инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, осложненного аутоиммунной гемолитической анемией

Сайфуллин Р. Ф.¹, Абдиева К. Е.¹, Разумейкина А. В.¹, Золотарева А. П.¹, Иванова О. А.²

¹ФГАОВ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москва», Российская Федерация

Представлен клинический случай инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), протекавшего с гепатитом и осложненного редко встречающейся вторичной аутоиммунной гемолитической анемией, ассоциированной с неполными тепловыми агглютинами у 16-ти летней пациентки с отягощенным анамнезом по наличию сопутствующих заболеваний — синдром Жильбера, аутоиммунный тиреоидит, полиноз, отек Квинке на ибупрофен. Заболевание протекало с двухволновой фебрильной лихорадкой. Клинические признаки гепатита и гемолитической анемии средней степени тяжести манифестировали на второй волне лихорадки, на 15–17 день болезни. Этиология заболевания была подтверждена обнаружением ДНК ВЭБ в крови методом ПЦР и выявлением антител класса IgM к капсидному антигену ВЭБ (анти-VCA), при отсутствии антител класса IgG к ядерному антигену ВЭБ (анти-EBNA). Гемолитическая анемия была верифицирована наличием положительных маркеров гемолиза (резкое снижение концентрации гемоглобина, повышение активности лактатдегидрогеназы, снижение концентрации гаптоглобина) и положительных результатов прямой пробы Кумбса. После клинического улучшения состояния на фоне гормональной терапии преднизолоном с 17 дня болезни, пациентка была выписана из стационара на 24 день болезни в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения метилпреднизолоном в амбулаторных условиях. Приведенный клинический случай демонстрирует развитие редкого аутоиммунного осложнения при инфекционном мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейна-Барр.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, осложнения, аутоиммунная гемолитическая анемия

A case of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus complicated by autoimmune hemolytic anemia

Sayfullin R. F.¹, Abdieva K. E.¹, Razumeykina A. V.¹, Zolotareva A. P.¹, Ivanova O. A.²

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

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

We represent a rare clinical case of infectious mononucleosis with hepatitis, caused by Epstein-Barr virus, complicated by rare secondary autoimmune hemolytic anemia associated with warm agglutinins in a 16-year-old patient. The disease was long-lasting, with a two-wave course of febrile fever. Signs of hepatitis with the development of anemia of moderate severity appeared during the second wave of febrile fever. The etiology of the disease was confirmed by the detection of Epstein-Barr virus DNA in blood and the detection of anti-VCA IgM antibodies to Epstein-Barr virus in the absence of anti-EBNA IgG antibodies. Hemolytic anemia was verified using markers of hemolysis (increased lactate dehydrogenase activity, decreased haptoglobin concentration), and positive results of a direct Coombs test. After successful initiation of prednisone therapy and clinical improvement, the patient was discharged from the hospital on the 24th day of disease to continue treatment on an outpatient basis (prednisone was replaced by methylprednisolone).

This case demonstrates the development of a rare autoimmune complication in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus.

Keywords: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, complications, autoimmune hemolytic anemia

Для цитирования: Сайфуллин Р.Ф., Абдиева К.Е., Разумейкина А.В., Золотарева А.П., Иванова О.А. Клинический случай инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, осложненного аутоиммунной гемолитической анемией. *Детские инфекции*. 2024; 23(2):55-60. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-55-60

For citation: Sayfullin R.F., Abdieva K.E., Razumeykina A.V., Zolotareva A.P., Ivanova O.A. A case of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus complicated by autoimmune hemolytic anemia. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):55-60. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-55-60

Информация об авторах:

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

Абдиева Камилла Ермековна (Abdieva K.E.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; abdieva99@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8424-8243>

Разумейкина Алина Валерьевна (Razumeykina A.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; avrazumey@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-5314-1531>

Золотарева Анастасия Павловна (Zolotareva A.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; zolotareva.anastasia@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9772-9640>

Иванова Ольга Александровна (Ivanova O.), врач-инфекционист, заведующая отделением острых вирусных гепатитов, Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ; olga.mart.safonova@mail.ru

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — это полиэтиологическое заболевание, характеризующееся лихорадкой, лимфаденопатией, тонзиллофарингитом, гепатоспленомегалией и появлением в крови атипичных мононуклеаров [1]. ИМ является характерным проявлением первичного инфицирования вирусом Эпштейна-

Барр (ВЭБ), реже встречаются случаи, обусловленные другими возбудителями — цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусами герпеса человека 6 и 7, вирусом иммунодефицита человека, аденовирусом [2, 3, 4].

ИМ может быть причиной серьезных осложнений, включающих разрыв селезенки, обструкцию дыхатель-

ных путей, миокардит, острую печеночную недостаточность и других [2, 5, 6]. В случаях ИМ, вызванных ВЭБ, описано развитие аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), которая характеризуется образованием аутоантител, реагирующих с антигенами, экспрессируемыми на мембранах эритроцитов, что сопровождается внутриклеточным или внутрисосудистым их разрушением [7, 8]. АИГА подразделяется на тепловую и холодовую в зависимости от температуры, при которой антитела реагируют с антигенами эритроцитов [7]. При ИМ, вызванном ВЭБ наиболее часто встречается холодовая АИГА, однако также зарегистрированы случаи тепловой АИГА [7].

Данное осложнение встречается редко, в связи с чем могут возникнуть сложности в его диагностике [9].

С целью демонстрации развития тяжелого и редкого осложнения инфекционного мононуклеоза — АИГА, представляем клинический пример. Получено информированное согласие родителей.

Клинический пример. Девочка П., 16 лет, была переведена 03.09.2023 из другого стационара в инфекционное отделение ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» с направляющим диагнозом «Острый вирусный гепатит неуточненный», с жалобами на желтушность кожных покровов и склер, потемнение мочи, общую слабость, тошноту, снижение аппетита, головокружение, повышение температуры тела до 37,2°C.

Из анамнеза известно, что заболевание началось 20.08.2023, с появления боли в горле, подъема температуры тела до субфебрильных цифр. За период с 21.08.2023 по 24.08.2023 повышение температуры тела до 38,5°C, усиление боли в горле. Далее, 25–26.08.2023 отмечала улучшение самочувствия, уменьшение выраженности боли в горле, сохранялись подъемы температуры тела не выше 38,0°C. За указанный период времени за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно применяла симптоматическую терапию (парацетамол, местный антисептик). 26–30.08.2023 самочувствие удовлетворительное, температура тела не повышалась, сохранялся незначительный дискомфорт при глотании. 31.08.2023 — на 12-й день болезни произошел повторный подъем температуры до 39,6°C, сопровождавшийся ознобом. Подъемы температуры тела до фебрильных цифр сохранялись 01–02.09.2023. Температура снижалась до субфебрильных значений на непродолжительное время на фоне приема парацетамола. На 15-й день болезни, 03.09.2023 на фоне сохраняющейся лихорадки девочка отметила пожелтение кожи и склер, темную окраску мочи. Вызвана бригадой скорой помощи, была госпитализирована в один из детских стационаров г. Москвы, где в приемном отделении на основании клинической картины было заподозрено течение острого вирусного гепатита, пациентка переведена в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».

Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, 2 родов. Вес при рождении 3470 г, длина 52 см, шкала Апгар 8/9. Физическое и нервно-психическое развитие — по возрасту. Профилактические прививки проведены не

в полном объеме в связи с отказом родителей (гипертрофия аденоидных вегетаций с 3 месяцев), выполнена вакцинация БЦЖ, двукратная вакцинация против гепатита В, полиомиелита.

Анамнез отягощен наличием сопутствующих заболеваний — пациентка страдает аутоиммунным тиреоидитом (постоянно принимает левотироксин натрия), синдромом Жильбера (подтвержден генетическим исследованием), по поводу чего получает курсами урсодезоксихолевую кислоту, поллинозом (на пыльцу белой березы), описан эпизод отека Квинке (аллергическая реакция на ибупрофен). До настоящего заболевания перенесла несколько эпизодов ОРВИ, ветряную оспу, острый средний отит. Травмы отрицает. Оперативные вмешательства: в 3 года была выполнена аденотомия, в 2022 г. (в возрасте 15 лет) — удаление доброкачественного новообразования кожи в паховой области. Эпидемиологический анамнез: летом 2023 г. была в Калужской области, пила некипяченую воду из скважины.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, менингеальной и очаговой симптоматики нет. Рост 171 см, масса тела 58 кг. SpO₂ 98%, ЧД 18/мин, ЧСС 99/мин, АД 108/77 мм рт. ст. Аксиллярная температура тела 37,0°C. Кожный покров и склеры иктеричны, слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, миндалины увеличены до 2 степени, с обильными белыми налетами с двух сторон. Отмечается увеличение подчелюстных, заднешейных, подмышечных лимфоузлов до 1,5–2,0 см, лимфоузлы при пальпации эластичные, безболезненные, не спаянные между собой и с окружающими тканями. При аускультации легких — дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, отмечается дискомфорт при пальпации в области правого подреберья, перкуторно печень увеличена на 2 см по среднеключичной линии, селезенка определяется у края реберной дуги. Мочеиспускание не нарушено, со слов пациента моча темного цвета. Изменения окраски стула не было.

По данным лабораторных исследований при поступлении, на 15 день болезни в биохимическом анализе крови выявлено повышение активности внутриклеточных трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 259 Ед/л (N < 31), аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 174 Ед/л (N < 35), повышение концентрации общего билирубина — 254,9 мкмоль/л (N < 21,0), прямого билирубина — 138,7 мкмоль/л (N < 5,1), непрямого билирубина — 116,2 мкмоль/л (N < 16,4). В общем анализе крови: умеренный лейкоцитоз (11,4 × 10⁹/л) за счет повышения абсолютного количества лимфоцитов (5,71 × 10⁹/л). При поступлении концентрация гемоглобина — 117 г/л. В общем анализе мочи обращал на себя внимание цвет — темно-желтый с красным оттенком, реакция на кровь была положительной (++) , однако при микроскопическом исследовании определялось 2–3 эритроцита в поле зрения, концентрация общего белка — 0,15 г/л (N < 0,10). Дальнейшая динамика лабораторных показателей приведена в таблице 1. По данным ультразвуко-

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей
Table 1. Dynamics of laboratory parameters

Клинический анализ крови							
Показатель, единицы измерения	Дата / день болезни						Референсные значения
	03.09.2023, 15	06.09.2023, 18	07.09.2023, 19	08.09.2023, 20	10.09.2023, 22	12.09.2023, 24	
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,88	2,88	2,64	2,84	2,80	3,23	3,90—5,10
Гемоглобин, г/л	117	87	83	87	88	100	117—153
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	152	210	203	240	240	207	150—400
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,4	15,3	13,2	12,4	11,4	11,9	4,0—9,0
Абсолютное количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	5,71	8,42	8,28	8,07	8,24	8,98	0,90—5,00
Абсолютное количество нейтрофилов, 10 ⁹ /л	3,76	4,89	3,05	2,45	1,94	1,50	1,90—7,0
Ретикулоциты, ‰	—	—	46,00	—	119,0	—	5—15
Биохимический анализ крови							
Показатель, единицы измерения	Дата / день болезни					Референсные значения	
	03.09.2023, 15	04.09.2023, 16	06.09.2023, 18	08.09.2023, 20	12.09.2023, 24		
АЛТ*, Ед/л	259	—	210	174	111	0—31	
АСТ*, Ед/л	174	—	162	117	83	2—35	
ЛДГ*, Ед/л	—	1978	1682	1100	968	195—450	
ГГТ*, Ед/л	—	—	146	135	122	0—32	
Креатинин, мкмоль/л	81	—	77	66	72	58—96	
Билирубин общий, мкмоль/л	254,9	—	73,6	34,2	24,1	5,0—21,0	
Билирубин прямой, мкмоль/л	138,7	—	39,2	19,5	11,8	0,0—5,1	
СРБ*, мг/л	—	29,0	32,0	22,0	13,0	0,0—5,0	

*АЛТ — Аланинаминотрансфераза, *АСТ — Аспартатаминотрансфераза, ГГТ* — Гамма-глутамилтрансфераза, ЛДГ* — Лактат-дегидрогеназа, *СРБ — С-реактивный белок

вого исследования (УЗИ) органов брюшной полости, признаки диффузных изменений паренхимы печени, гепатоспленомегалия (печень: правая доля в передне-заднем размере — 113 мм, кранио-каудальном — 150 мм, левая доля — 58 x 109 мм, хвостатая доля — 11 мм; селезенка: 142x57 мм, площадь — 71 см²), расширение селезеночной вены, утолщение стенок желчного пузыря, отек паравезикальной клетчатки. Выполнена рентгенография органов грудной клетки — отклонений от нормы не выявлено.

При поступлении, учитывая острое начало заболевания, повышение температуры тела до фебрильных цифр, наличие тонзиллита, полилимфаденопатии, гепатоспленомегалии, абсолютного лимфоцитоза в общем анализе крови был выставлен диагноз: инфекционный мононуклеоз неуточненный. Иктеричность кожи и склер, потемнение мочи, повышение активности трансаминаз и гипербилирубинемия в большей степени за счет его прямой фракции были расценены как проявление

гепатита. Пациентка получала инфузионную терапию (NaCl 0,9%, по 500 мл в день, с 04.09 по 07.09.2023), орошение зава местными антисептиками (водный раствор хлоргексидина).

Диагностический поиск для уточнения этиологии заболевания включал определение антител к герпесвирусам и их ДНК в крови методами ИФА и ПЦР. Так же в рамках дифференциально-диагностического поиска, учитывая проявления гепатита, было проведено обследование для исключения острых вирусных гепатитов (определение антител к гепатитам А (анти-HAV IgM, IgG), В (анти-HBcor IgM, IgG, анти-HBe IgG), С (анти-HCV суммарные), антигенов гепатита В (HBeAg и HBsAg), острых респираторных вирусных инфекций (ПЦР мазка ротоглотки с определением генетического материала возбудителей респираторных инфекций). Учитывая наличие тонзиллита, так же выполнен забор мазка с миндалин для посева на флору, включая *C. diphtheriae* (роста возбудителя дифтерии не выявлено).

На второй день госпитализации (04.09.2023, 16-й день болезни) методом ПЦР обнаружена ДНК ВЭБ в крови — 10_4 копий/мл, получены отрицательные результаты определения ДНК ЦМВ и вируса герпеса 6, маркеров вирусных гепатитов (анти-HCV, HBsAg). Наличие ДНК ВЭБ в крови в совокупности с клиническими проявлениями, характерными для течения инфекционного мононуклеоза — острое начало заболевания, повышение температуры тела до фебрильных цифр, наличие тонзиллита, полилимфаденопатии, гепатоспленомегалии, абсолютного лимфоцитоза в общем анализе крови, клинико-лабораторная картина поражения печени (синдром желтухи, повышение активности трансаминаз (коэффициент де Ритиса — 0,67), гипербилирубинемия (больше за счет прямой фракции билирубина, чем непрямой), позволили уточнить клинический диагноз: «Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр с гепатитом, средней степени тяжести у ребенка с синдромом Жильбера». В биохимическом анализе крови на 16 день болезни было отмечено повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1978 Ед/л ($N < 450$), однако однозначная трактовка полученных данных, с учетом нормальных значений концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в ОАК при поступлении, клинической картины болезни, была затруднена. В рамках дообследования был запланирован повторный общий анализ крови.

На третьи сутки госпитализации (05.09.2023, 17-й день болезни) сохранялись подъемы температуры тела до фебрильных цифр, боли в горле, налеты на миндалинах, в связи с чем был назначен метронидазол в дозе 1500 мг/сут, преднизолон в дозе 1,5 мг/кг/сут. (90 мг/сут), с целью гастропротекции на фоне применения преднизолона к терапии добавлен омепразол (20 мг/сут).

На фоне проводимого лечения на четвертый день госпитализации (06.09.2023, 18-й день болезни) в общем анализе крови в динамике выявлено снижение концентрации гемоглобина до 87 г/л (табл. 1), уменьшение количества эритроцитов до $2,88 \text{ кл.} \times 10^{12}/\text{л}$ (03.09.2023 — $3,88 \text{ кл.} \times 10^{12}/\text{л}$) с сохранением нормоцитарного и нормохромного характера анемии, что в совокупности с выявленным увеличением активности ЛДГ, изменением цвета мочи и положительной реакцией на кровь в общем анализе мочи на 16-й день болезни позволило заподозрить течение гемолитической анемии. При этом, самочувствие пациентки с улучшением, сохранялись боли в горле при глотании и слабость, которая на фоне терапии стала менее выраженной. При физикальном осмотре по сравнению с предыдущими днями отмечалась бледность кожных покровов на фоне иктеричной окраски кожи, селезенка, как и в предыдущие дни, пальпировалась по краю реберной дуги.

07.09.2023 (5-й день госпитализации, 19-й день болезни) в общем анализе крови выявлен гиперретикулоцитоз (46,0 %, $N 5,0\text{—}15,0$), при проведении прямой пробы Кумбса получен положительный результат, выявлено снижение концентрации гаптоглобина до 10 мг/дл

($N 30\text{—}200$), определение концентрации свободного гемоглобина не проводилось. Селезенка пальпировалась по краю реберной дуги. Диагностирована вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия, ассоциированная с неполными тепловыми агглютинами, как осложнение течения инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ. Дополнительно в пробе крови от 04.09.2023 были получены результаты определения гетерофильных антител (положительно), антител к ВЭБ в ИФА-обнаружены анти-VCA антитела IgM и IgG (антитела к капсидному АГ ВЭБ), анти-EA IgG (антитела к раннему АГ ВЭБ), а анти-EBNA IgG (антитела к ядерному АГ ВЭБ) обнаружены не были, что позволило говорить о инфекционном мононуклеозе вследствие первичной встречи с ВЭБ, а не о реактивации латентной инфекции в организме. Терапия преднизолоном была продолжена с последующим постепенным снижением дозы до 30 мг/сут к 09.09.2023 (21 д/б).

На фоне проводимой терапии за период 08—11.09.2023 (6—9 й дни госпитализации, 20—23-й дни болезни) была отмечена положительная клинико-лабораторная динамика симптомов заболевания. К 11.09.2023 самочувствие стало удовлетворительным, сохранялась умеренная слабость, температура тела нормализовалась, кожа и склеры приобрели обычную окраску, бледность кожи сохранялась. Размеры ранее увеличенных подчелюстных, заднешейных и подмышечных лимфоузлов сократились до 1,0—1,5 см, сохранялось увеличение миндалин до 1—2 степени. Селезенка за период с 08.09 по 11.09.2023 не увеличивалась, пальпаторно — по краю реберной дуги. Моча (исследование от 08.09.2023) приобрела темно-желтую окраску, реакция на кровь была отрицательной, в динамике наблюдалось снижение концентраций билирубина, активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, однако сохранялись лабораторные признаки гиперрегенераторной, нормоцитарной, нормохромной анемии (табл. 1). В рамках дифференциальной диагностики с другими возможными причинами анемии проводился поиск внутреннего кровотечения. При проведении повторного УЗИ органов брюшной полости (09.09.2023, на 21 д/б — 7-е сутки госпитализации), сохранялись увеличенные размеры печени и селезенки (печень: правая доля в кранио-каудальном размере — 138 мм, левая доля — 65×125 мм, хвостатая доля — 22 мм; селезенка: 140×58 мм, площадь 69 см^2), были отмечены лимфаденопатия в области ворот печени, незначительное утолщение стенки желчного пузыря, умеренное количество свободной жидкости в малом тазу.

К 12.09.2023 (10-й день госпитализации, 24-й день болезни) отмечена нормализация состояния ребенка: общее самочувствие удовлетворительное, боль в горле не беспокоила, размеры миндалин уменьшились до 1 степени, кожные покровы и склеры, моча и кал приобрели обычную окраску, печень пальпировалась на 2,0 см ниже реберного края, селезенка — не выступала из-под реберной дуги. Пациентка была переведена на пероральную форму метилпреднизолона в дозе 4 мг в сутки (утром) и выписана на дальнейшее амбулаторное

лечение с катamnестическим наблюдением инфекциониста и гематолога и рекомендациями по соблюдению диеты с ограничением жирной и жареной пищи, ограничению физических нагрузок, ограничению избыточной инсоляции и отводу от вакцинации на 6 месяцев.

21.09.2023 (33-й день болезни) девочка консультирована гематологом, рекомендовано продолжение приема метилпреднизолона. 23.09.2023 выполнено УЗИ органов брюшной полости, размеры печени и селезенки в динамике уменьшились (печень: правая доля в кранио-каудальном размере — 128 мм, левая доля — 55 мм, хвостатая доля — 16 мм; селезенка: 107 x 52 мм). При дальнейшем наблюдении ребенка в катamnезе, на 15-й день после выписки (39 дней от начала болезни): состояние удовлетворительное, кожа и склеры обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Слизистая ротоглотки розовая, миндалины не увеличены, налетов нет. Живот мягкий, безболезненный, пальпаторно печень выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см. В общем анализе крови на 6-й день после выписки (29 д/б) — концентрация гемоглобина 111 г/л. На 29-й день после выписки (53 день болезни) сохранялось пальпаторное увеличение размеров печени до 2,0 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась, концентрация гемоглобина в крови нормализовалась — 122 г/л. При исследовании крови методом ПЦР — вирусная нагрузка уменьшилась — ДНК ВЭБ не обнаружена. При осмотре девочки на 43-й день после выписки (67 день от начала болезни) самочувствие удовлетворительное, сократились размеры печени (пальпируется на 1,5 см из-под края реберной дуги), селезенка не пальпировалась. По результатам ОАК отмечена нормальная концентрация гемоглобина в крови — 122 г/л, нормализовался уровень гаптоглобина — 100 мг/дл. Контрольное проведение прямой пробы Кумбса повторило положительный результат. Терапия метилпреднизолоном была продолжена.

При осмотре ребенка на 78-й день после выписки (102 день от начала болезни) состояние удовлетворительное, жалоб нет, край печени по-прежнему определялся на 1,5 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Лабораторные данные нормализовались — концентрация гемоглобина в крови — 120 г/л, прямая проба Кумбса стала отрицательной. Учитывая результаты обследования и наблюдения в катamnезе, было принято решение о постепенном снижении дозы метилпреднизолона с дальнейшей его отменой. При осмотре девочки на 99-й день после выписки (123 день от начала болезни), на 21 день после отмены метилпреднизолона состояние и самочувствие её без ухудшения — удовлетворительное, лабораторные показатели — в норме — концентрация гемоглобина 122 г/л, прямая проба Кумбса отрицательная.

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует редко встречающееся осложнение инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии — вторичную

аутоиммунную гемолитическую анемию, развившуюся при первичной встрече с ВЭБ у подростка с отягощенным анамнезом по наличию сопутствующих заболеваний — синдром Жильбера, аутоиммунный тиреоидит, поллиноз, отек Квинке на ибупрофен. Заболевание протекало с двухволновой фебрильной лихорадкой. Клинические признаки гепатита и анемии манифестировали на второй волне лихорадки, на 15–17 день болезни. В литературе за последние 30 лет описаны лишь единичные аналогичные случаи. Тактика ведения и исходы при развитии АИГА на фоне инфекционного мононуклеоза изучены недостаточно.

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики АИГА у ребенка с инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии, протекавшим с гепатитом на фоне синдрома Жильбера, когда было отмечено повышение как прямой, так и непрямой фракции билирубина. Резкое падение концентрации гемоглобина у пациента на 18 д/б при сохранении нормоцитарного и нормохромного характера анемии, гиперретикулоцитоз с 19 д/б, положительная прямая проба Кумбса, снижение уровня гаптоглобина, высокие уровни активности ЛДГ, изменение окраски мочи, реакция на гемоглобин при отсутствии эритроцитов при микроскопии в общем анализе мочи в совокупности позволили диагностировать вторичную АИГА. Клинико-лабораторные данные требовали проведения дифференциального диагноза с постгеморрагической анемией в результате возможного разрыва селезенки на фоне инфекционного мононуклеоза. Отсутствие клиники «острого живота», результаты контрольного УЗИ — исследования органов брюшной полости исключили данный диагноз.

Определенные сложности представляла тактика ведения пациента, т.к. в настоящее время нет утвержденных клинических рекомендаций по лечению аутоиммунной гемолитической анемии у детей. Преднизолон был назначен за 1 день до выявления снижения гемоглобина по причине сохраняющейся длительной фебрильной лихорадки и курс был продолжен при верификации гемолиза. Длительность гормональной терапии в нашем клиническом случае составила почти 3 месяца (85 дней) и определялась положительными результатами прямой пробы Кумбса в динамике. Гормональная терапия была успешна и прекращена после получения отрицательного результата пробы Кумбса.

Выводы

Инфекционный мононуклеоз, вызванный ВЭБ, в подавляющем большинстве случаев протекает как саморазрешающееся заболевание, но может привести к развитию редких аутоиммунных осложнений, в том числе к аутоиммунной гемолитической анемии, диагностика которой требует углубленного обследования для проведения дифференциального диагноза с другими видами анемий и коррекции терапии с длительным приемом глюкокортикостероидов.

Список литературы:

1. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(3):62–72. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-62-72
2. Hoover K, Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing; published online 2024 Jan. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644711/> Дата обращения 19.03.2024
3. Pinto MPB. Infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus: A complete laboratory picture. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024 Apr-Jun; 46(2):210–211. doi: 10.1016/j.htct.2023.10.002
4. Хакизimana Ж.К., Тимченко В.Н., Шакмаева М.А., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Баннова С.Л., Федорова А.В., Суховецкая В.Ф., Павлова Е.Б., Павлова Н.В. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях. *Детские инфекции*. 2020; 19(2):23–28. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-23-28>
5. Mohseni M, Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing; published online 2024 Jan. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261868/> Дата обращения 19.03.2024
6. Forsberg M., Galan M., Kra J. Infectious Mononucleosis Causing Acute Liver Failure and Hemolytic Anemia in a Patient with Underlying Hereditary Hemochromatosis. *Case Rep Oncol.* 2020; 13(3):1232–1238. doi:10.1159/000509742
7. Abidoye O., Adewunmi C., Macherla S. A Case of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia Secondary to Epstein-Barr Virus Infection. *Cureus*. 2022; 14(6):e26371. doi:10.7759/cureus.26371
8. Castillo D.R., Sheth P., Nishino K., et al. Successful Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia Concomitant with Proliferation of Epstein-Barr Virus in a Post-Heart Transplant Patient. *Hematol Rep*. 2022; 14(3):261–264. doi:10.3390/hematolrep14030036
9. Teijido J., Tillotson K., Liu J.M. A Rare Presentation of Epstein-Barr Virus Infection. *J Emerg Med*. 2020; 58(2):e71–e73. doi:10.1016/j.jemermed.2019.11.043

References:

1. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection. *Infekc. Bolezni=Infectious Diseases*. 2020; 18(3):62–72. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-62-72
2. Hoover K, Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing; published online 2024 Jan. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644711/> Access date 03.19.2024
3. Pinto MPB. Infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus: A complete laboratory picture. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024 Apr-Jun; 46(2):210–211. doi: 10.1016/j.htct.2023.10.002
4. Hakizimana J.K., Timchenko V.N., Shakmaeva M.A., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bannova S.L., Fedorova A.V., Sukhovetskaya V.F., Pavlova E.B., Pavlova N.V. EBV mononucleosis in children in modern conditions. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(2):23–28. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-23-28>
5. Mohseni M., Boniface MP, Graham C. Mononucleosis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing; published online 2024 Jan. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261868/> Access date 03.19.2024
6. Forsberg M., Galan M., Kra J. Infectious Mononucleosis Causing Acute Liver Failure and Hemolytic Anemia in a Patient with Underlying Hereditary Hemochromatosis. *Case Rep Oncol.* 2020; 13(3):1232–1238. doi:10.1159/000509742
7. Abidoye O., Adewunmi C., Macherla S. A Case of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia Secondary to Epstein-Barr Virus Infection. *Cureus*. 2022; 14(6):e26371. doi:10.7759/cureus.26371
8. Castillo D.R., Sheth P., Nishino K., et al. Successful Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia Concomitant with Proliferation of Epstein-Barr Virus in a Post-Heart Transplant Patient. *Hematol Rep*. 2022; 14(3):261–264. doi:10.3390/hematolrep14030036
9. Teijido J., Tillotson K., Liu J.M. A Rare Presentation of Epstein-Barr Virus Infection. *J Emerg Med*. 2020; 58(2):e71–e73. doi:10.1016/j.jemermed.2019.11.043

Статья поступила 29.03.24

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

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

Клинический случай раннего врожденного сифилиса

Хохлова А. П.¹, Комарова А. А.¹, Саркисян Е. А.^{1,2}, Журавлева И. В.¹, Миронова В. А.¹,
Зизюкина К. С.¹, Жиркова Ю. В.^{1,2}, Макарова Л. М.², Овсянникова М. А.², Белая А. Л.², Шумилов П. В.¹

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

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

Врожденный сифилис развивается в результате вертикальной передачи бледной трепонемы (*Treponema pallidum*) плоду от инфицированной матери, которой не было проведено лечение до 32 недели гестации. Благодаря развитию акушерско-гинекологической службы показатели заболеваемости врожденным сифилисом ежегодно снижаются даже на фоне роста случаев приобретенного сифилиса среди взрослого населения. В зависимости от времени манифестации выделяют ранний (дебют до 2 лет) и поздний (дебют после 2 лет) врожденный сифилис. Клиническая картина как врожденного, так и приобретенного сифилиса имеет широкую вариабельность и требует тщательной дифференциальной диагностики с другими заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы. Относительно редкая частота встречаемости и полиморфность клинических проявлений снижают настороженность клиницистов в отношении данного заболевания. Диагностика не вызывает затруднений при условии правильного сбора анамнеза и проведения прямых (выявление самого возбудителя) и непрямых (серологические реакции) лабораторных исследований. Однако, стертое течение с небольшим количеством клинических проявлений может отсрочить раннее выявление заболевания. Лечение сифилитической инфекции как у матери, так и у ребенка традиционно проводится бета-лактамами антибиотиками. Прогноз для жизни и здоровья в каждом случае индивидуальный и зависит от сопутствующих состояний. В данной статье представлен клинический случай раннего врожденного сифилиса у ребенка, мать которого не наблюдалась в женской консультации во время беременности и была инфицирована бледной трепонемой во II–III триместрах. Акцентируется внимание на важности тщательного сбора анамнеза даже при наличии малоспецифичных симптомов.

Ключевые слова: врожденный сифилис, бледная трепонема, *Treponema pallidum*, беременность, трансплацентарная передача, антибиотикотерапия, профилактика сифилиса

A clinical case of early congenital syphilis

Khokhlova A. P.¹, Komarova A. A.¹, Sarkisyan H. A.^{1,2}, Zhuravleva I. V.¹, Mironova V. A.¹, Zizyukina K. S.¹,
Zhirkova Y. V.¹, Makarova L. M.², Ovsyannikova M. A.², Belaya A. L.², Shumilov P. V.¹

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 syphilis results from vertical transmission of *Treponema pallidum* to the fetus from an infected mother who was not treated before 32 weeks of gestation. Thanks to the development of obstetric and gynecological services, incidence rates of congenital syphilis are decreasing annually, even against the background of an increase in cases of acquired syphilis among the adult population. Depending on the time of manifestation, early (onset before 2 years) and late (onset after 2 years) congenital syphilis are distinguished. The clinical picture of both congenital and acquired syphilis has wide variability and requires careful differential diagnosis with other diseases of infectious and non-infectious nature. The relatively rare frequency of occurrence and the polymorphism of clinical manifestations reduce the alertness of clinicians regarding this disease. Diagnosis is not difficult provided that a correct history is taken and direct (identification of the pathogen itself) and indirect (serological reactions) laboratory tests are carried out. However, the erased course with a small number of clinical manifestations may delay the early detection of the disease. Syphilitic infection in both mother and child is traditionally treated with beta-lactam antibiotics. The prognosis for life and health is individual in each case and depends on concomitant conditions. This article presents a clinical case of early congenital syphilis in a child whose mother was not observed in the antenatal clinic during pregnancy and was infected with *Treponema pallidum* in the II–III trimesters. Attention is focused on the importance of a thorough history taking even in the presence of non-specific symptoms.

Keywords: congenital syphilis, *Treponema pallidum*, pregnancy, transplacental transmission, antibiotic therapy, prevention of syphilis

Для цитирования: Хохлова А.П., Комарова А.А., Саркисян Е.А., Журавлева И.В., Миронова В.А., Зизюкина К.С., Жиркова Ю.В., Макарова Л.М., Овсянникова М.А., Белая А.Л., Шумилов П.В. Клинический случай раннего врожденного сифилиса. *Детские инфекции*. 2024; 23(2):61–68.
doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-61-68

For citation: Khokhlova A.P., Komarova A.A., Sarkisyan H.A., Zhuravleva I.V., Mironova V.A., Zizyukina K.S., Zhirkova Y.V., Makarova L.M., Ovsyannikova M.A., Belaya A.L., Shumilov P.V. A clinical case of early congenital syphilis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):61–68.
doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-61-68

Информация об авторах:

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

Комарова Анна Анатольевна (Komarova A.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей 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>

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

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>

Зизюкина Карина Сергеевна (Zizyukina K.), студент 4 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; kzizyukina@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-9466-1081>

Жиркова Юлия Викторовна (Zhirkova Y.), д.м.н., профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; zhirkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7861-6778>

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

Овсянникова Марина Анатольевна (Ovsyannikova M.), врач-неонатолог инфекционного отделения №8 для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; marinaovs81@mail.ru

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

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>

Первая зарегистрированная вспышка сифилиса произошла в Европе в 1494 году на территории современной Италии, однако, возбудитель данного заболевания впервые был идентифицирован только в 1905 году Фрицем Шаудином (Fritz Schaudinn) и Эрихом Хоффманном (Erich Hoffman) [1, 2, 3]. Бледная трепонема (*Treponema pallidum*) представляет собой подвижную спирохету, спирально закрученную в форме штопора длиной от 6 до 15 микрометров и шириной от 0,1 до 0,2 микрометра [2, 3].

Врожденный сифилис (ВС, МКБ-10 A50) — мульти-системное инфекционное заболевание, развивающееся в результате трансплацентарного или интранатального инфицирования бледной трепонемой [1, 4–9]. Передача инфекции от матери к плоду может произойти внутриутробно, в любом триместре беременности трансплацентарным путем или во время родов посредством прямого контакта с инфицированным очагом [1, 3, 5, 8]. Общий риск трансплацентарного инфицирования плода составляет около 60–80%, при этом риск заражения прямо пропорционален сроку гестации [5–8].

Клинические проявления ВС могут впервые возникнуть в первые месяцы жизни, спустя год и даже в подростковом и зрелом возрасте [4]. ВС характеризуется широким многообразием клинических проявлений, варьирующих от мертворождения и смерти в неонатальном периоде, выраженных кожных и висцеральных симптомов до бессимптомного течения [10–12]. Во всем мире ВС является второй по значимости причиной мертворождения [1, 13]. Помимо этого, клинические симптомы могут напоминать другие заболевания, благодаря чему

сифилис также получил название «великий имитатор» [1, 10].

Несмотря на недавно отмеченный рост заболеваемости сифилисом в мире, число диагностированных случаев ВС в России ежегодно снижается. В 2020 году в Российской Федерации зарегистрировано 15 случаев ВС (1,04 случаев на 100 000 живорожденных), что значительно ниже показателей других стран [14]. В европейских странах показатели заболеваемости варьируют от 0,1 до 39,8 случаев на 100 000 живорожденных [13, 15, 16]. Низкая распространенность ВС в нашей стране безусловно связана с особенностями наблюдения беременных женщин в женских консультациях, а также с доступностью этиотропной терапии при выявлении инфекции. Основными направлениями профилактики ВС, в соответствии с клиническими рекомендациями, является обязательное обследование будущих матерей на наличие инфицирования *T. pallidum* и своевременное начало терапии в случае положительных результатов скрининга [4]. Однако, несмотря на доступность медицинской помощи, не все беременные женщины состоят на учете в женских консультациях по тем или иным причинам, что повышает риск развития у плода внутриутробных инфекций, в том числе ВС. Таким образом, проблема ВС не теряет актуальности и требует особого внимания со стороны врачей акушеров-гинекологов и неонатологов [1, 5–9].

С целью акцентирования внимания на важности своевременного обследования и лечения будущих матерей, а также демонстрации особенностей течения врожденного сифилиса, представляем клинический пример ранней формы данного заболевания у ребенка в возрасте 2 месяцев. Стоит отметить, что приведенный случай раннего ВС единственный в нашей клинической практике, а статистических данных за выявление данной патологии на базе нашего стационара за последние 7 лет обнаружено не было. Описание клинического случая проведено после получения информированного согласия родителей.

Клинический случай. Мальчик Х., от матери 25 лет, от 4-й беременности, 4 самопроизвольных родов на 40 неделе гестации. Предыдущие беременности протекали без особенностей, закончились рождением здоровых, доношенных детей. Соматический и акушерско-гинекологический анамнез со слов матери не отягощен. Вредные привычки отрицает. Во время данной беременности мать на учете в женской консультации не состояла. Беременность протекала без особенностей, однако, в близком окружении женщины длительное время находился человек с поражением кожи лица язвенного характера, что было интерпретировано как течение герпетической инфекции.

Роды протекали нормально, безводный промежуток составил 3 часа, родился живой доношенный мальчик.



Рисунок 1. Ссадина размерами 0,5x2 см, с четкими краями, покрытая желтой коркой. Фото получено и опубликовано с согласия родителей

Figure 1. The abrasion size is 0.5x2 cm, and the edges are clear and covered with a yellow crust. Photo taken and published with parental consent

Таблица 1. Лабораторные показатели мальчика Х. при поступлении и в динамике
Table 1. Laboratory parameters of boy Kh. on admission and in dynamics

Клинический анализ крови										
Показатель/возраст	2 мес.	2 мес. 1 сут.	2 мес. 2 сут.	2 мес. 3 сут.	2 мес. 6 сут	2 мес. 14 сут.	2 мес. 20 сут.	2 мес. 28 сут.	3 мес. 2 сут.	Референсные значения
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,84	2,64	4,87	1,56	3,89	3,74	4,10	3,68	3,71	2,8—5,1
Гематокрит, %	24,6	22,1	39,9	37,4	32,1	30,6	32,9	29,7	30,3	30—54
Гемоглобин, г/л	78,1	64,9	120,2	112,1	101	98,1	104	98,5	100	132—173
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	98	55,9	44,3	72,8	162	452	430	345	275	139—403
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	22,61	36,38	17,64	15,28	10,6	8,62	5,24	6,02	6,56	5—18
СОЭ*, мм/ч	15	22	5	19	2	117	103	44	20	2—10
Биохимический анализ крови										
Показатель/возраст	2 мес. 1 сут.	2 мес. 3 сут.	2 мес. 6 сут	2 мес. 20 сут.	3 мес. 2 сут.	Референсные значения				
Общий белок, г/л	54,3	57,3	58,5	62,9	63,5	64—86				
Альбумин г/л	27	28,2	29	31,1	33,9	35—50				
АЛТ, Ед/л	45	38	34	27,6	27,4	0—40				
АСТ, Ед/л	54	41	39	42	35	0—40				
Мочевина, ммоль/л	3,6	4,1	3,8	4,3	3,4	1,7—8,3				
Креатинин, мкмоль/л	35,5	39,7	35,6	29	38	16—48				
Билирубин общий, мкмоль/л	18,9	15,5	12,2	5,3	5,6	1,3—20,5				
Билирубин прямой, мкмоль/л	11,9	8,2	6,5	1,3	1,6	1,5—7				
СРБ, мг/л	107	51,2	8,6	7,2	1,2	0,1—8,2				
Прокальцитонин, нг/мл	3,44	5,56	26,97	0,52	0,02	0—0,05				

*СОЭ — Скорость оседания эритроцитов, АЛТ — Аланинаминотрансфераза, АСТ — Аспартатаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок

Состояние при рождении удовлетворительное, масса тела 3730 г, длина 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Показатели физического развития соответствовали 50-му перцентилю по таблицам INTERGROWTH-21st. После проведения вакцинации от гепатита В и туберкулеза мальчик был выписан из родильного дома на 3-и сутки жизни. С рождения находился на искусственном вскармливании по причине гипогалактии у матери.

На 4-е сутки жизни ребенок осмотрен медицинской сестрой и врачом-педиатром на дому в рамках патронажа новорожденных. Состояние было удовлетворительным, однако, сотрудниками поликлиники были отмечены несоответствующие бытовые условия, о чем было сообщено матери.

Дальнейший рост и развитие соответствовали возрасту. В 1 месяц мальчик имел массу тела 4,5 кг и длину тела 54 см. Вакцинация проведена согласно национальному календарю профилактических прививок.

В возрасте 1,5 месяцев у ребенка появилась сыпь в теменно-затылочной области, которая изначально представляла собой диффузное покраснение и была расценена врачом-педиатром как следствие недостатка витамина D. Было рекомендовано применение холе-

кальцеферола и обработка образования антисептическими растворами.

В возрасте 2 месяцев ребенок поступил в инфекционное отделение многопрофильной детской больницы с жалобами на фебрильную лихорадку до $38,3^{\circ}\text{C}$, двукратную рвоту, быстро распространяющуюся сыпь. Первые симптомы, со слов матери, появились 3 дня назад, затем стабильно нарастали.

При поступлении состояние средней степени тяжести, обусловлено интоксикационным синдромом. Сознание ясное, менингеальной и очаговой симптоматики на момент первичного осмотра нет. Масса тела 5,6 кг, длина тела 56 см, SpO_2 98%, частота дыхания (ЧД) 31 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) 142 удара в минуту, артериальное давление (АД) 90/50 мм. рт. ст. Аксиллярная температура тела $37,5^{\circ}\text{C}$. В теменно-затылочной области присутствовала сыпь размером 0,5 x 2 см, с четкими краями, покрытая желтой коркой (рис. 1). На коже туловища, конечностей, стопах отмечалась пятнисто-папулезная сыпь (рис. 2), в области промежности — пустулезная сыпь. При осмотре ротовой полости слизистая щек густо обложена белым творожистым налетом. При аускультации легких дыха-

Таблица 2. Лечение, проведенное пациенту Х. в стационаре
Table 2. Treatment given to patient Kh. in the hospital

Направление терапии	Используемые препараты
Антибактериальная терапия	Меропенем 120 мг/кг/сут — 8 дней Ванкомицин 40 мг/кг/сут — 8 дней Цефтриаксон 80 мг/кг/сут — 28 дней
Противогрибковая терапия	Флуконазол 6 мг/кг/сут — 25 дней
Коррекция тяжелой анемии	Двукратное переливание эритроцитарной взвеси, 85 мл II(A) Rh+ группы
Иммунокорригирующая терапия	Иммуноглобулин человека нормальный, 30 мл в/в, однократно
Профилактика дисбактериоза	Бифидумбактерин 5 доз 2 р/сут
Антианемическая, метаболическая терапия	Фолиевая кислота, Колекальциферол

ние проводится во все отделы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, перкуторно и пальпаторно печень на 3 см выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, селезенка не пальпировалась. Мочеиспускание и дефекации не нарушены.

По результатам клинического анализа крови при поступлении были выявлены следующие отклонения: лейкоцитоз (до $22,61 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (до $98 \times 10^9/\text{л}$), анемия средней степени тяжести (гемоглобин до 78,1 г/л). По данным биохимического анализа крови было отмечено значительное повышение уровня маркеров воспаления (СРБ до 107 мг/л, прокальцитонин 3,44 нг/мл), гипопроteinемия и гипосальбуминемия (до 54,3 г/л и 27 г/л, соответственно), незначительное повышение уровня внутриклеточных трансаминаз (АСТ до 54 Ед/л, АЛТ до 45 Ед/л). Дальнейшая динамика лабораторных показателей представлена в таблице 1.

По результатам нейросонографии присутствовали эхо-признаки гипоксически-геморрагического поражения головного мозга с незначительным расширением боковых желудочков. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружена умеренная гепатомегалия (правая доля 72 мм, левая доля 34 мм) с реактивными изменениями паренхимы печени.

При проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) содержимого носоглотки на возбудителей респираторных инфекций выявлена ДНК бокавируса. Это могло объяснить наличие интоксикационного синдрома, но этиология сыпи оставалась неясной.

Дифференциально-диагностический поиск также включал обследование на TORCH-инфекции. Однако, по результатам ПЦР нуклеиновых кислот патогенных микроорганизмов не было обнаружено, нетрепонемный тест также показал отрицательный результат.

В ходе повторного сбора анамнеза было выяснено, что присутствовал риск инфицирования матери сифилитической инфекцией во время беременности, однако нетрепонемный тест, выполненный в родильном доме, был отрицательным. В связи с этим были проведены трепонемные тесты у матери и ребенка. В крови ребенка

был выявлен титр антител к *T. pallidum* 1:80, что в 4 раза превышало титр матери и свидетельствовало о течении врожденного сифилиса.

На основании клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований, серодиагностики, а также консультации дерматовенеролога был выставлен диагноз «Ранний врожденный сифилис». Назначена терапия цефтриаксоном в дозе 80 мг/кг/сут. в течение 28 дней. В качестве иммунокорригирующей терапии, в связи с угрозой развития септического состояния, был назначен человеческий иммуноглобулин. Прогрессирование анемии со снижением уровня гемоглобина до 64 г/л потребовало двукратного переливания эритроцитарной взвеси с положительным эффектом.

За время пребывания в стационаре у ребенка на фоне интоксикации отмечалось появление общемозговых (в виде многократной рвоты до 5 раз за сутки, эпизода длительного монотонного крика) и менингеальных симптомов (ригидность затылочных мышц). В связи с этим с целью исключения нейросифилиса была выполнена люмбальная пункция. Однако, по результатам анализа спинномозговой жидкости патологических отклонений выявлено не было: ликвор прозрачный, бесцветный, цитоз 7 клеток в 1 мкл (N 0—35), белок 0,33 г/л (N 0,2—1,7), глюкоза 2,26 ммоль/л (N 2,2—7,4).

План обследования ребенка с течением врожденного сифилиса был основан на мультидисциплинарном подходе. При офтальмологическом осмотре были выявлены фоновые ретинальные сосудистые изменения. По результатам консультации оториноларинголога — отоакустическая эмиссия зарегистрирована с двух сторон, факторов риска развития тугоухости не обнаружено. При динамическом наблюдении неврологом, значимых отклонений в неврологическом статусе не выявлено. В условиях стационара ребенок получал лечение, представленное в таблице 2.

На фоне проведения антибактериальной терапии была отмечена положительная динамика в состоянии ребенка. По результатам контрольных исследований крови были отмечены нормализация уровня тромбоцитов (на момент выписки тромбоциты $275 \times 10^9/\text{л}$), трансаминаз (на момент выписки АЛТ до 27,6 Ед/л, АСТ до

Таблица 3. Клинические проявления раннего ВС, представленные в литературе и выявленные у мальчика Х. [4–9]
Table 3. Clinical manifestations of early CS presented in the literature and identified in boy Kh. [4–9]

Симптомы ВС	Симптомы ВС у ребенка Х.
Патогномоничные для ВС: сифилитический пемфигOID; диффузная инфильтрация кожи Гохзингера; специфический ринит; остеохондрит длинных трубчатых костей Вегнера II и III степени	Диффузная инфильтрация кожи Гохзингера в теменно-затылочной области
Типичные проявления сифилиса: папулезная сыпь; эрозивные папулы и широкие кондиломы в местах мацерации, розеолезная сыпь, рауцедо (осиплость голоса, вплоть до афонии), алопеция, поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм; поражения внутренних органов в виде специфических гепатита, гломерулонефрита, миокардита, эндокардита и перикардита; поражения центральной нервной системы в виде специфического менингита, гидроцефалии	Пустулезная и пятнисто-папулезная сыпь
Общие симптомы внутриутробных инфекций: «старческий вид» новорожденного (кожа морщинистая, дряблая, грязно-желтого цвета); малая длина и масса тела; гипохромная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ, тромбоцитопения; гепатоспленомегалия; хориоретинит (IV типа); онихии и паронихии; гипертрофия плаценты	Тромбоцитопения, анемия, гепатомегалия, поражение органа зрения, в виде сосудистых изменений сетчатки

42 Ед/л), снижение СОЭ (от максимального значения 117 до 20 мм/ч) и СРБ (от 107 до 1,2 мг/л). Сыпь имела тенденцию к угасанию — на 2 сутки терапии полностью исчезла, новых элементов не выявлено. Через 2 недели старые корочки на голове отпали.

Спустя 31 день нахождения в стационаре, после окончания 28-дневного курса антибактериальной терапии цефтриаксоном, мальчик был выписан в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение. На момент выписки получал по 150 мл молочной смеси, энтеральное питание усваивал. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Мать ребенка прошла лечение на базе кожно-венерологического диспансера и также переведена на диспансерное наблюдение.

После попадания *T. pallidum* в организм взрослого человека заболевание начинается с формирования локального иммунного ответа в месте внедрения микроорганизма. Однако, ВС отличается от приобретенного тем, что возбудитель непосредственно попадает в кровоток плода, вызывая спирохетемию с возможным полиорганом поражением (кости, почки, селезенка, печень и сердце). Это приводит к распространенному воспалению, приводящему к разнообразным клиническим проявлениям [2, 5].

Более высокие показатели заражения в антенатальном периоде наблюдаются при отсутствии лечения беременных женщин с первичным или вторичным сифилисом в третьем триместре беременности (60–100%) по сравнению с матерями с ранней (40%) или поздней (< 8%) латентной стадией [1, 3, 5, 8].

В представленном клиническом случае мать ребенка сообщила, что инфицирование могло произойти во II–III триместрах беременности. По личным причинам женщина отказалась от постановки на учет по беременности и впервые серологическое исследование на *T. pallidum* ей было проведено в родильном доме. По причине ложноотрицательного результата малочувствительного нетрепонемного теста лечение не проводилось. Данная совокупность факторов обусловила высо-

кую вероятность трансплацентарного пути передачи возбудителя.

В зависимости от дебюта клинических проявлений выделяют ранний ВС (A50.0, начало до 2 лет жизни) и поздний ВС (A50.3, A50.4, начало после 2 лет жизни) [1, 4]. Ранний ВС характеризуется 3 группами симптомов, представленных в таблице 3. Несмотря на основополагающую роль отечественных клинических рекомендаций 2020 г., приведены данные из «Национального руководства по неонатологии» 2023 г., а также зарубежных аналогов [4–9].

Так, в представленном клиническом случае у пациента наряду с манифестацией симптомов до 2 лет жизни наблюдались симптомы наиболее характерные для раннего ВС. Лихорадка и интоксикационный синдром у пациента, вероятно, были связаны с бокавирусной инфекцией, которая первоначально и стала причиной обращения за медицинской помощью.

Что касается диагностики ВС, тщательный анализ медицинского, акушерского и социального анамнеза матери, крайне важен для раннего выявления факторов риска внутриутробного инфицирования и своевременного проведения подтверждающих серологических тестов у ребенка [1, 4, 17]. В Российской Федерации беременная женщина, состоящая на учете в женской консультации как минимум дважды проходит исследование на определение антител к *T. pallidum* в крови при 1-м визите и в 3-м триместре беременности [18]. В данном клиническом случае при условии отсутствия скрининга во время беременности, а также получения ложноотрицательного результата первичного исследования в родильном доме, решающее значение в диагностике имел именно прицельный по отношению к ВС сбор материнского анамнеза. Так, мама ребенка сообщила, что в близком ей окружении во II–III триместрах беременности находился человек с длительно заживающей язвой на лице, которая была ошибочно расценена как герпетическая инфекция. Этот факт с высокой долей вероятности указывал на возможность инфицирования беременной женщины бледной трепонемой.

Таблица 4. Дифференциально-диагностический поиск у ребенка Х. с врожденным сифилисом [4–9]
Table 4. Differential diagnostic search in child Kh. with congenital syphilis [4–9]

Клинические проявления врожденного сифилиса	Клинические проявления у мальчика Х.	Инфекционные заболевания со сходными проявлениями	Неинфекционные заболевания и состояния со сходными проявлениями
Задержка внутриутробного развития	Не выявлено	Токсоплазмоз, малярия, ЦМВИ*, краснуха,	Аномалии плаценты, генетические синдромы
Поражение опорно-двигательного аппарата	Не выявлено	Краснуха	Ахондроплазия, несовершенный остеогенез
Нейросенсорная тугоухость	Не выявлено	ЦМВИ*, краснуха, Зика-вирусная инфекция, токсоплазмоз	Генетические синдромы (<i>GLB2</i> , <i>STRC</i>), токсины (ретиновая кислота)
Врожденная катаракта	Не выявлено	Краснуха, герпесвирусная инфекция, токсоплазмоз	Генетические заболевания (анеуплоидия, галактоземия), длительный прием глюкокортикоидов
Кожные проявления	Выявлено	ЦМВИ*, герпесвирусная инфекция, краснуха, корь, токсоплазмоз	Токсическая эритема, неонатальное акне, себорейный дерматит
Неиммунная водянка плода	Не выявлено	ЦМВИ*, краснуха, парвовирус В19, токсоплазмоз	Генетические заболевания (анеуплоидия, метаболические нарушения, врожденный нефротический синдром)
Желтуха	Не выявлено	ЦМВИ*, краснуха, парвовирус В19, токсоплазмоз	Атрезия желчных протоков, синдром Алажилля, метаболические нарушения
Пневмонит	Не выявлено	ЦМВИ*, герпесвирусная инфекция, краснуха, токсоплазмоз	—
Тромбоцитопения	Выявлено	ЦМВИ*, герпесвирусная инфекция, краснуха	Аутоиммунные заболевания, генетические заболевания

*ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция

По всем принятым клиническим рекомендациям для лабораторной диагностики сифилиса применяются прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики выявляют самого возбудителя или его генетический материал, непрямые методы выявляют антитела к возбудителю сифилиса и делятся на нетрепонемные и трепонемные тесты. Нетрепонемные тесты имеют более низкую стоимость, технически выполняются проще и быстрее показывают результат, в связи с чем часто применяются для массового скрининга. Трепонемные же тесты являются более чувствительными и специфичными, в связи с чем, используются для подтверждения или опровержения результатов нетрепонемного теста, либо у лиц из группы риска [4–9]. В представленном клиническом случае первоначально и матери, и ребенку были выполнены нетрепонемные тесты, которые в связи с низкой чувствительностью (75–80%) показали отрицательный результат. На основании результатов иммуноферментного анализа и анамнестических данных матери, а также высокого титра антител к *T. pallidum* у ребенка был установлен диагноз раннего ВС.

Помимо лабораторной диагностики у ребенка с подозрением на ВС обязательными являются осмотр врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-оториноларинголога [4, 5]. Подобная тактика мультидисциплинар-

ного подхода к ведению детей с ВС имела место в представленном клиническом случае.

ВС относится к группе TORCH-инфекций, в связи с чем бывает затруднительно вовремя заподозрить диагноз. Ввиду разнообразия клинических проявлений ВС следует дифференцировать не только с другими врожденными инфекциями, но и с неинфекционными заболеваниями [2, 10].

В таблице 4 представлены обобщенные данные о клинических проявлениях ВС, сходные с другими заболеваниями, с которыми проводилась дифференциальная диагностика в описанном клиническом наблюдении [4–9].

В представленном клиническом случае дифференциальная диагностика проводилась с корью, ввиду наличия пятнисто-папулезной сыпи на туловище, конечностях, стопах, с герпесвирусными инфекциями, по причине пустулезной сыпи в области промежности и тромбоцитопенией, с цитомегаловирусной инфекцией и краснухой ввиду тяжелой тромбоцитопении. По результатам ПЦР на TORCH-инфекции перечисленные заболевания были исключены.

Стоит также отметить, что течение раннего ВС в представленном случае отличалось от классического малой полиморфностью клинических проявлений, что

также отсрочило углубленное обследование ребенка на наличие бледной трепонемы.

Лечение раннего врожденного сифилиса, исходя из присутствующих клинических рекомендаций, как отечественных, так и зарубежных, проводится бета-лактамами антибиотиками. Чаще всего используются препараты бензилпенициллина (бензилпенициллина натриевая соль или бензилпенициллина новокаиновая соль) в дозе 50–100 тыс ЕД/кг/сут. путем внутримышечной инъекции и цефтриаксон в дозе 50–80 мг/кг/сут, который может вводиться внутривенно. Продолжительность лечения независимо от тяжести клинических проявлений составляет 28 суток [4–6, 8].

В представленном клиническом случае лечение проводилось цефтриаксоном в дозе 80 мг/кг в сутки, препарат вводился внутривенно с целью уменьшения болевого воздействия при внутримышечных инъекциях. По всем существующим отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям цефтриаксон не противопоказан для применения у детей грудного возраста, а в данной ситуации является препаратом выбора для лечения раннего ВС [4, 6, 8].

Что касается грудного вскармливания, то сифилис у матери не является абсолютным противопоказанием в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями [4, 6, 8]. Однако, в описанном случае у матери ребенка наблюдалась гипогалактия, не позволившая проводить естественное вскармливание. Стоит отметить, что данная проблема наблюдалась у женщины и при вскармливании других детей и не связана с ошибками при стимуляции лактации.

Первоначальной задачей врачебной службы является не лечение ВС, а его профилактика, основанная на своевременном обследовании и терапии серопозитивных беременных женщин антибиотиками пенициллинового ряда или цефтриаксоном в течение 10–14 дней. При прерывании курса антибиотикотерапии лечение продлевается еще на 10 дней [4, 18, 19].

При своевременном лечении прогноз ВС довольно благоприятный. Однако существует повышенный риск для недоношенных детей, новорожденных с задержкой внутриутробного развития, пациентов с полиорганной недостаточностью, а также реакцией Яриша-Герксхаймера (иммунная реакция на массивный распад спирохет с выделением эндотоксина на фоне приема антибактериальных препаратов) [2]. В представленном наблюдении прогноз для жизни и здоровья мальчика благоприятный. После полного курса антибиотикотерапии ребенок в удовлетворительном состоянии без каких-либо осложнений выписан домой под амбулаторное наблюдение.

Несвоевременная диагностика и лечение могут привести к позднему, стойкому клиническим проявлениям умственной отсталости, кожным гуммам, рубцеванию, нарушению слуха и аномалиям скелета, в связи с чем важно тщательно подходить к обследованию детей, рожденных от матерей, не наблюдавшихся в женской консультации во время беременности [1, 2]. Наличие однократного отрицательного результата теста на сифилис не



Рисунок 2. Множественные элементы пятнисто-папулезной сыпи на коже туловища, верхних и нижних конечностях. Фото получено и опубликовано с согласия родителей

Figure 2. The skin of the torso, upper and lower extremities is covered with multiple elements of a spotted pap rash. Photo taken and published with parental consent

доказывает отсутствие инфекции у матери и ребенка, а при наличии характерных клинических проявлений необходимо проводить повторную диагностику более чувствительными методами.

Заключение

Несмотря на многовековую историю сифилиса и наличие доступной и эффективной этиотропной терапии данное заболевание по-прежнему существует в современном мире. Распространение сифилиса, безусловно, связано с социальными особенностями общества. Что же касается ВС, то частота этого заболевания успешно снижается до единичных случаев при условии тщательной диагностики во время беременности. Широкая распространённость и доступность квалифицированного дородового наблюдения в России позволяет вовремя выявлять серопозитивных беременных женщин и применять своевременное лечение, во избежание трансплацентарной или интранатальной передачи возбудителя. В описанном клиническом случае мать ребенка не наблюдалась в женской консультации и не прошла обследование на выявления инфицированности бледной трепонемой, что сделало возможной передачу инфекции ребенку и развитие у него раннего ВС. Наличие же малоспецифичных симптомов заболевания у ребенка привело к сравнительно поздней диагностике. Акушеры-гинекологи, неонатологи, инфекционисты и педиатры должны с осторожностью относиться к состоянию здоровья детей, рожденных от матерей, не обследованных во время беременности. Важно вовремя заподозрить наличие у ребенка врожденных инфекций, даже на фоне относительного благополучия или течения сезонного респираторного заболевания.

Список литературы:

1. Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital Syphilis-An Illustrative Review. *Children (Basel)*. 2023 Jul 29; 10(8):1310. DOI: 10.3390/children10081310
2. Hussain SA, Vaidya R. Congenital Syphilis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
3. Fang J, Partridge E, Bautista GM, Sankaran D. Congenital Syphilis Epidemiology, Prevention, and Management in the United States: A 2022 Update. *Cureus*. 2022 Dec 27; 14(12): e33009. DOI: 10.7759/cureus.33009.
4. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов: Сифилис. 2020.
5. Неонатология. Национальное руководство. 2023. Под ред. Володина Н.Н., Дегтярева Д.Н., том 1. М.: GEOTAR-Media, 2023:752.
6. Avery's diseases of the newborn, eleventh edition. Copyright© 2023—2024 by Elsevier
7. Gomella's neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, eighth edition. Copyright © 2020, 2013, 2009 by McGraw-Hill Education.
8. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Kimberlin D.W., Barnett E.D., Lynfield R., Sawyer M.H. *Red Book: 2021—2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; Itasca, IL, USA: 2021.
9. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 12th Edition, 19 Feb 2024; V.1, p. 872—873. by Elsevier
10. Keuning MW, Kamp GA, Schonenberg-Meinema D, Dorigo-Zetsma JW, van Zuiden JM, et al. Congenital syphilis, the great imitator-case report and review. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul; 20(7):e173—e179. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30268-1.
11. Кокорева С. П., Котлова В. Б., Ромашова В. В. Врожденный сифилис на современном этапе. Академическая публицистика. 2021; 4:633—639.
12. Stafford IA, Workowski KA, Bachmann LH. Syphilis Complicating Pregnancy and Congenital Syphilis. *N Engl J Med*. 2024 Jan 18; 390(3):242—253. DOI: 10.1056/NEJMra2202762.
13. Salomé S, Cambriglia MD, Scarano SM, Capone E, Betts I, et al. Congenital syphilis in the twenty-first century: an area-based study. *Eur J Pediatr*. 2023 Jan; 182(1):41—51. DOI: 10.1007/s00431-022-04703-5.
14. Кубанов А.А., Богданова Е.В. 2021. Дерматовенерология Российской Федерации в 2020 году: работа в условиях пандемии. Вестн. Дерматол.-венерол. 2021; 97:8—32. DOI: 10.25208/vdv1261/
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe: a review of epidemiological trends (2007—2018) and options for response; available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-and-congenital-syphilis-europe-review-epidemiological-trends-2007-2018>
16. Thean L, Moore A, Nourse C. New trends in congenital syphilis: epidemiology, testing in pregnancy, and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2022 Oct 1; 35(5):452—460. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000875.
17. Gilmour LS, Walls T. Congenital Syphilis: a Review of Global Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2023 Jun 21; 36(2):e0012622. DOI: 10.1128/cmr.00126-22.
18. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов: Нормальная беременность. 2020.
19. Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn*. 2020 Dec; 40(13):1703—1714. DOI: 10.1002/pd.5728

References:

1. Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital Syphilis-An Illustrative Review. *Children (Basel)*. 2023 Jul 29; 10(8):1310. DOI: 10.3390/children10081310
2. Hussain SA, Vaidya R. Congenital Syphilis. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
3. Fang J, Partridge E, Bautista GM, Sankaran D. Congenital Syphilis Epidemiology, Prevention, and Management in the United States: A 2022 Update. *Cureus*. 2022 Dec 27; 14(12): e33009. DOI: 10.7759/cureus.33009.
4. Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists: Syphilis. 2020. (In Russ.)
5. Neonatology: national guide: in 2 volumes. V. 1. Ed. N.N. Volodin, D.N. Degtyarev. 2nd ed., processed and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2023:752. (In Russ.)
6. Avery's diseases of the newborn, eleventh edition. Copyright© 2023—2024 by Elsevier
7. Gomella's neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, eighth edition. Copyright© 2020, 2013, 2009 by McGraw-Hill Education.
8. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Kimberlin D.W., Barnett E.D., Lynfield R., Sawyer M.H. *Red Book: 2021—2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; Itasca, IL, USA: 2021.
9. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 12th Edition, 19 Feb 2024; V.1, p. 872—873. by Elsevier
10. Keuning MW, Kamp GA, Schonenberg-Meinema D, Dorigo-Zetsma JW, van Zuiden JM, et al. Congenital syphilis, the great imitator-case report and review. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul; 20(7):e173—e179. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30268-1.
11. Kokoreva S.P., Kotlova V.B., Romashova V.V. Congenital syphilis at the present stage. *Akademicheskaya Publitsistika=Academic Journalism*. 2021; 4:633—639. (In Russ.)
12. Stafford IA, Workowski KA, Bachmann LH. Syphilis Complicating Pregnancy and Congenital Syphilis. *N Engl J Med*. 2024 Jan 18; 390(3):242—253. DOI: 10.1056/NEJMra2202762.
13. Salomé S, Cambriglia MD, Scarano SM, Capone E, Betts I, et al. Congenital syphilis in the twenty-first century: an area-based study. *Eur J Pediatr*. 2023 Jan; 182(1):41—51. DOI: 10.1007/s00431-022-04703-5.
14. Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereology of Russian Federation in 2020: working under a pandemic. *Vestn. Dermatol. Venerol*. 2021; 97:8—32. DOI: 10.25208/vdv1261. (In Russ.)
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe: a review of epidemiological trends (2007—2018) and options for response; available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-and-congenital-syphilis-europe-review-epidemiological-trends-2007-2018>
16. Thean L, Moore A, Nourse C. New trends in congenital syphilis: epidemiology, testing in pregnancy, and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2022 Oct 1; 35(5):452—460. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000875.
17. Gilmour LS, Walls T. Congenital Syphilis: a Review of Global Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2023 Jun 21; 36(2):e0012622. DOI: 10.1128/cmr.00126-22.
18. Clinical recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists: Normal pregnancy. 2020. (In Russ.)
19. Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn*. 2020 Dec; 40(13):1703—1714. DOI: 10.1002/pd.5728

Статья поступила 14.03.24

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

Семейная вспышка эпидемического паротита: клиническое наблюдение

УЛУХАНОВА Л. У.¹, ИБРАГИМОВА П. М.², НИНАЛАЛОВ М. А.², КАРНАЕВА Н. С.¹

¹ФГБОУ ВО Дагестанский государственный Медицинский Университет, г. Махачкала

²ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова», Махачкала

В статье приводится клинический случай семейной вспышки эпидемического паротита, заболевших одновременно 6-ти детей (в семье 8 детей, первый ребенок, 17 лет, вакцинирован, не заболел, восьмой — 3 месяца, здоров), четыре из шести случаев осложнились серозным менингитом. Для паротитной инфекции свойственна высокая восприимчивость неиммунных лиц, при накоплении которых в организованных коллективах формируются массивные очаги, что придаёт заболеваемости эпидемическим паротитом вспышечный характер.

Ключевые слова: дети, эпидемический паротит, панкреатит, менингит

A family outbreak of mumps: clinical observation

Ulukhanova L. U.¹, Ibrahimova P. M.², Ninalalov M. A.², Karnaeva N. S.¹

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

²Republican Center for Infectious Diseases and AIDS named after S.M. Magomedov, Makhachkala, Russia

The article presents a clinical case of a family outbreak of mumps that fell ill at the same time (there are 8 children in the family, the first child, 17 years old, vaccinated, did not get sick, the eighth was 3 months old, healthy), four out of six cases were complicated by serous meningitis. Mumps infection is characterized by a high susceptibility of non-immune individuals, with the accumulation of which massive foci form in organized groups, which gives the incidence of mumps an outbreak character.

Keywords: children, mumps, pancreatitis, meningitis

Для цитирования: Улуханова Л.У., Ибрагимова П.М., Ниналалов М.А., Карнаева Н.С. Семейная вспышка эпидемического паротита: клиническое наблюдение. Детские инфекции. 2024; 23(2):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-69-72

For citations: Ulukhanova L.U., Ibrahimova P.M., Ninalalov M.A., Karnaeva N.S. A family outbreak of mumps: clinical observation. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-69-72

Информация об авторах:

Улуханова Л.У. (Ulukhanova L.), д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций, главный внештатный инфекционист по детству по Республике Дагестан; lala.ulukhanova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1311-079X>

Ниналалов М.А. (Ninalalov M.), врач-инфекционист, трансфузиолог ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова»; ninalalov1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2583-3039>

Ибрагимова П.М. (Ibrahimova P.), заведующий приемно-диагностическим отделением, врач-инфекционист, ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова»; <https://orcid.org/0009-0002-3405-8860>

Карнаева Н.С. (Karnaeva N.), к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций; karnaeva79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7519-9235>

Во втором десятилетии XXI века эпидемический паротит (ЭП), по-прежнему, привлекает внимание ученых и практиков всего мира своей эпидемиологической, социальной и экономической значимостью. Установлено повсеместное, но неравномерное распространение паротитной инфекции в различных регионах мира: в Европе, во всех регионах России, Восточном Средиземноморье, Юго-Восточной Азии, Африке, Америке и западной части Тихого океана [1, 2, 3, 4].

Ранее паротитную инфекцию относили к «малым инфекциям», однако заболевание часто протекает как генерализованная вирусная инфекция с вовлечением в патологический процесс, кроме слюнных желез, различных органов и систем — нервной (серозный менингит, менингоэнцефалит, неврит, полирадикулоневрит, поражения органа слуха), сердечно-сосудистой (миокардиодистрофия, миокардит), дыхательной (поражение верхних дыхательных путей), пищеварительной (панкреатит), мочевыделительной (цистит, нефрит), репродуктивной (эпидидимит, орхит, орхоэпидидимит, простатит, оофорит), эндокринной (тиреоидит, мастит). Известны и другие поражения, в т.ч. описаны артриты и гемолитическая анемия. Установлено, что даже бессимптомные формы паротитной инфекции могут являться причиной таких серьезных последствий, как двус-

торонняя нейросенсорная тугоухость высокой степени, различные нарушения сперматогенеза [5, 6, 7].

Активная иммунизация детей против эпидемического паротита привела к тому, что среди заболевших повысился удельный вес лиц старших возрастных групп. На эту закономерность практически сразу после введения массовой вакцинации против паротитной инфекции указывали многие авторы.

С другой стороны, имеет место недостаточный охват прививками по Национальному календарю профилактических прививок (НКПП), согласно которому вакцинация против кори, краснухи и паротита проводится в 12 месяцев и 6 лет. Среди причин можно отметить влияние антивакцинального лобби на информированность общества по вопросу вакцинопрофилактики, результатом которого может стать отказ родителей от проведения вакцинации [8].

За последние два года заболеваемость эпидемическим паротитом в республике Дагестан увеличилась в 1,7 раз: с 641 (ИП—20,8) случая в 2022 г. до 1062 случаев (ИП— 33,8) в 2023 г. Из числа заболевших в 2023 году дети до 17 лет составили 54,5% (579 сл.). Случаи зарегистрированы на 34-ти административных территориях, на 6-ти с превышением республиканского показателя. При этом в городской местности эпидпроцесс в 4,5 раза проявлялся более интенсивно, чем в

Таблица 1. Основные показатели общей заболеваемости эпидпаротитом детей из семейного очага
Table 1. Main indicators of the general incidence of mumps in children from a family unit

№	Возраст	Дата заболевания	Дата госпитализации	Дата выписки, к/д	Диагноз	Осложнения
1	05.02.2020 Девочка Ф., от 6 беременности	06.01.2024	10.01.2024	16.01.2024 6 к/д	Эпидемический паротит	Панкреатит
2	14.09.2012 Мальчик А., от 4 беременности	08.01.2024	10.01.2024	23.01.2024 13 к/д	Эпидемический паротит	Серозный менингит
3	05.04.2021 Мальчик У., от 7 беременности	16.01.2024	17.01.2024	23.01.2024 6 к/д	Эпидемический паротит	Нет
4	19.07.2018 Мальчик М., от 5 беременности	22.01.2024	24.01.2024	10.02.2024 17 к/д	Эпидемический паротит	Серозный менингит
5	20.05.2011 Девочка Х., от 3 беременности	22.01.2024	24.01.2024	07.02.2024 14 к/д	Эпидемический паротит	Серозный менингит
6	07.10.2009 Мальчик И., от 2 беременности	25.01.2024	27.01.2024	10.02.2024 14 к/д	Эпидемический паротит	Серозный менингит

сельской. Проведенный анализ показал, что полный курс иммунизации из числа заболевших получили 399 человек (37,6%), не привитыми оказались 663 человека (62,4%), из них по причине отказов — 638 (96,2%), медицинских отводов — 25 (3,8%).

Всего за 12 месяцев 2023 года в республике Дагестан зарегистрировано 1062 очага эпидемического паротита, из них домашних — 862, в т.ч. с 1 случаем заболевания — 833, с 2-мя — 13, с 3-мя — 1. Всего привито по эпидемическим показаниям 5970 контактных (детей 5087, взрослых 226), из них в домашних очагах 330 контактных (детей 249, взрослых 81), в организованных очагах — 5340 контактных (детей 5195, взрослых 145).

Цель — описание случая семейного очага эпидемического паротита у 6 из 8 детей, осложнившегося серозным менингитом у 4-х.

Заболевшие эпидпаротитом дети были госпитализированы в «Республиканский центр инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова» в г. Махачкала. Данные заболевших эпидпаротитом детей представлены в таблице 1.

При поступлении в стационар все дети предъявляли жалобы на боль и отёк в области околоушной железы с обеих сторон, головную боль, слабость, вялость, снижение аппетита, повышение температуры тела до 38—39,5°C, увеличение подчелюстных лимфоузлов.

Из анамнеза заболевания известно, что трое детей амбулаторно получали цефтриаксон, дексаметазон, глюконат кальция, циклоферон без положительной динамики, в связи с чем были госпитализированы. Четвертый, пятый и шестой ребенок амбулаторного лечения не получали, но в связи с нарастанием отёка в об-

ласти околоушной железы были госпитализированы самотеком.

Из анамнеза жизни известно, что во всех случаях роды были физиологическими. Дети от здоровых родителей, на диспансерном учете у специалистов не состоят, росли и развивались в соответствии с возрастом. Аллергологический анамнез не отягощен.

Эпидемиологический анамнез: в семье 8 детей, семья проживает в частном секторе, никто из членов семьи за пределы республики не выезжал.

Прививочный анамнез заболевших эпидпаротитом детей отягощен в связи с отказом родителей от вакцинации. Два ребенка из 8, в т.ч. привитой подросток 17 лет и ребенок 3 месяцев, эпидемическим паротитом не заболели.

Состояние всех заболевших паротитом детей на момент поступления в стационар средней тяжести, сознание ясное, взгляд фиксируют. На осмотр реагируют спокойно. Кожные покровы чистые, теплые на ощупь. Отмечается отёк и болезненность в околоушной области с обеих сторон. Пальпируются увеличенные и болезненные подчелюстные лимфоузлы. В общем анализе крови у всех детей выявлен лимфоцитоз. Показатели биохимического анализа крови представлены в таблице 2.

У четверых из шести детей с эпидемическим паротитом, заболевание протекало с осложнением, серозным менингитом. Общий анализ ликвора представлен в табл. 3.

На основании анамнестических данных, клинической картины, результатов лабораторного исследования были выставлены следующие клинические диагнозы:

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови заболевших эпидпаротитом детей
Table 2. Blood chemistry

Дети / год рождения	Дата забора крови 2024 г.	АЛТ ед./л	АСТ ед./л	Общий белок, г/л	Амилаза Ед/л	Глюкоза ммоль/л	Креатинин мкмоль/л	Мочевина ммоль/л
1. Девочка Ф., 2020	08.01				812			
	10.01	20	27	70	379	3,84	37	4,56
2. Мальчик А., 2012	10.01	10			55	3,52	10	4,27
3. Мальчик У., 2021	17.01	15	37	69	80	4,86	28	4,49
4. Мальчик М., 2018	24.01	15			74	4,82	36	3,97
5. Девочка Х., 2011	24.01	10			160	4,71	47	4,08
	02.02				90		68	5,20
6. Мальчик И., 2009	27.01	15	31		294	4,71	46	8,71
	07.02				84		62	5,12

Таблица 3. Общий анализ ликвора (у 4-х детей)
Table 3. General analysis of liquor (4 children)

Дети / год рождения	Дата забора ликвора 2024 г.	Прозрачность	Реакция Панди	Белок г/л	Цитоз	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Глюкоза
Мальчик А., 2012	10.01.	полная	++	1,3	1904/3	2	98	2,67
	22.01.	полная	—	0,2	190/3	7	93	2,75
2. Мальчик М., 2018	26.01.	полная	+	0,32	896/3	3	97	
	06.02.	полная	—	0,27	200/3	0	100	3,18
3. Девочка Х., 2011	25.01.	полная	+	0,60	273/3	10	90	2,73
	06.02.	полная	—	0,24	70/3	0	100	3,33
4. Мальчик И., 2009	29.01.	полная	+	0,4	1472/3	2	98	2,73
	09.02.	полная	—	0,3	85/3	0	100	3,52

Девочка Ф., 2020 г.р. В26.3 Эпидемический паротит, типичная форма, средней степени тяжести, негладкое течение. Панкреатит. Сопутствующий диагноз: D 53.9 Анемия легкой степени.

Мальчик А., 2012 г.р. В26.3 Эпидемический паротит, типичная форма, средней степени тяжести, негладкое течение. Осложнение: серозный менингит.

Мальчик У., 2021 г.р. В26.3 Эпидемический паротит, типичная форма, средней степени тяжести.

Мальчик М., 19.07.2018 г.р. В26.1 Эпидемический паротит, типичная форма, средней степени тяжести, негладкое течение. Осложнение: серозный менингит. Сопутствующий диагноз: Катаральный отит.

Девочка Х., 2011 г.р. В26.1 Эпидемический паротит, типичная форма, тяжелой степени тяжести, негладкое течение. Осложнение: серозный менингит.

Мальчик И., 2009 г.р. В26.1 Эпидемический паротит, типичная форма, средней степени тяжести, негладкое течение. Осложнение: серозный менингит.

Лечение всем детям проведено согласно клиническим рекомендациям по эпидемическому паротиту, серозному менингиту. На фоне проводимой терапии состояние детей удовлетворительное, активные, жалоб не предъявляют. Выписались под наблюдение участкового педиатра, невролога.

Закключение

Приведенный нами клинический пример семейного очага паротитной инфекции выявил высокую восприимчивость неиммунных лиц, когда одновременно заболели 6 непривитых детей, из которых у 4-х заболевание осложнилось серозным менингитом. Рост заболеваемости и регистрация вспышек эпидемического паротита в республике Дагестан за последние 2 года свидетельствует о низком охвате прививками согласно НКПП, что подтверждается проведенным эпидемиологическим исследованием.

Список литературы:

1. World Health Organization (WHO). WHO vaccine-preventable diseases: monitoring systems: 2019 global summary. Geneva: WHO, 2019.
2. Брико Н.И., Г.Г. Онищенко, В.И. Покровский. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019. Т. 1: 534—543.
3. Семериков В.В., Юминова Н.В., Постаногова Н.О., Софронова Л.В. Эпидемический паротит: достижения, проблемы и пути решения. Фармация и фармакология. 2020; 5:296—303.
4. Семериков В.В., Юминова Н.В., Постаногова Н.О., Софронова Л.В., Контаров Н.А. Эпидемический паротит в России: эпидемическая ситуация, основные задачи и пути решения. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 6:75—80.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National center for immunization and respiratory update on mumps epidemiology in the United States, 2017 and review of studies of 3rd dose of MMR vaccine.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Mumps. 2021. <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html> — clinical/ Дата обращения 01.02.2024
7. Tesini B.L. Mumps. MSD Manuals. 2022.
8. Султанов И.С., Билера В.Г. Влияние антивакцинального лобби на информированность общества по вопросу вакцинопрофилактики. Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука — 2020». Forcipe. Том 3, Спецвыпуск 2020:336—337.

References:

1. World Health Organization (WHO). WHO vaccine-preventable diseases: monitoring systems: 2019 global summary. Geneva: WHO, 2019.
2. Briko N.I., G.G. Onishchenko, V.I. Pokrovsky. Guide to the epidemiology of infectious diseases. Moscow: Publisher-Stvo Medical Information Agency LLC, 2019. V. 1: 534—543. (In Russ.)
3. Semerikov V.V., Yuminova N.V., Postanogova N.O., Sofronova L.V. Epidemic mumps: achievements, problems and solutions. *Farmatsiya i Farmakologiya=Pharmacy and Pharmacology*. 2020; 5:296—303. (In Russ.)
4. Semerikov V.V., Yuminova N.V., Postanogova N.O., Sofronova L.V., Kontarov N.A. Epidemic mumps in Russia: epidemic situation, main tasks and solutions. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika=Epidemiology and Vaccinoprophylaxis*. 2019; 6:75—80. (In Russ.)
5. Centers for Disease Control and Prevention. National center for immunization and respiratory update on mumps epidemiology in the United States, 2017 and review of studies of 3rd dose of MMR vaccine.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Mumps. 2021. <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html> — clinical/ Access date 02.01.2024
7. Tesini B.L. Mumps. MSD Manuals. 2022.
8. Sultanov I.S., Biler V.G. The influence of the anti-vaccination lobby on public awareness on the issue of vaccination. Materials of the All-Russian scientific forum of students with international participation «Student Science — 2020». *Force*. V. 3, Special Issue 2020:336—337. (In Russ.)

Статья поступила 05.02.24

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