



ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С ДЕКАБРЯ 2002 ГОДА, ВЫХОДИТ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

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

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Адрес редакции: 123317, Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9, 6 корпус, 5 и/о,
кафедра инфекционных болезней у детей РНИМУ. Редакция журнала «Детские инфекции».
Тел./факс +7(499) 256-60-26 detinf.elpub.ru
E-mail: ci-journal@mail.ru; ch-infection@mail.ru

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

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

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

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

Подписано в печать 09.09.2024 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Мартынова Г. П., Злобин Д. В., Нахмурова И. А., Карасев А. В., Богатырев Д. В., Андреева А. А. Менингококковая инфекция — смертельно опасное заболевание: причины развития летальных исходов у детей	5
Горбачева Л. В., Пятернина В. Г., Тянь Н. С., Голева О. В., Бабаченко И. В. Современные аспекты парвовирусной В19 инфекции у детей	11
Тимченко В. Н., Петракова А. И., Каплина Т. А., Суховецкая В. Ф., Баннова С. Л., Баракина Е. В., Назарова А. Н., Леоничева О. А., Булина О. В., Буймистров С. В., Сидорова Н. А. Особенности течения коклюша у детей первых трех лет жизни	15
Пылаева Е. Ю., Зверева Н. Н., Еровиченков А. А., Пылаева С. К., Артамонова Е. А., Пшеничная Н. Ю., Демкина А. М., Солодовникова О. Н., Хлыповка Ю. Н., Дягилева А. Ю., Нурлейсова А. Х., Берестовская А. Ю., Шамшева О. В., Проценко Д. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика завозных кишечных инфекций у детей.	19
Туйчиев Л. Н., Таджиева Н. У., Шермухамедова Г. Т., Ташпулатова Ш. А. Гнойно-воспалительные проявления в ротоглотке у детей при инфекционном мононуклеозе	26
Леонтьев И. А., Ситникова Е. П., Ковина М. В. Возможности применения современных стандартов для оценки физического развития детей с ДЦП	30

В помощь практическому врачу

Климовицкая Е. Г., Ешмоллов С. Н., Кузьмина М. Н., Ситников И. Г. Норовирусная инфекция у детей: анализ собственных наблюдений	35
Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Клинические особенности энтеропатогенного эшерихиоза у детей раннего возраста	40

Обзор литературы

Фадеева А. А., Саркисян Е. А., Молочкова О. В., Егорова Н. Ю., Комарова А. А., Мущерова Д. М., Хохлова А. П., Саватеева О. И., Шумилов П. В. Редкие инфекции перинатального периода	45
--	----

Случай из практики

Россина А. Л., Чуелов С. Б., Кондратенко Н. В., <u>Тебеньков А. В.</u> , Грушицкая Е. В., Зиновьева Н. В., Сударикова Е. В., Петрова Ю. В., Шамшева О. В. Висцеральная (печеночно-селезеночная) форма бартонеллеза	55
Коклюшкина А. А., Бохонов М. С., Ситников И. Г., Розина В. Л. Особенности хронического гепатита С у больного с метаболическим синдромом (клинический случай)	62
Ковалева О. В., Литяева Л. А., Кайкова О. В. Особенности течения коклюша, ассоциированного с риновирусной и парагриппозной инфекциями у ребенка раннего возраста	65
Швец Т. Е., Гашина Е. А., Лобова Е. Ф. Клинический случай инфекционного мононуклеоза, осложненный невралгией лицевого нерва	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. Matveev — MD, Professor, Vitebsk, Belarus
V. A. Anokhin — MD, Professor, Kazan	E. V. Mikhailova — MD, Professor, Saratov
V. F. Balikin — MD, Professor, Ivanovo	O. V. Molochkova — PhD, Associate Professor, Moscow
R. Kh. Begaydarova — MD, Professor, Karaganda, Kazakhstan	V. P. Molochniy — MD, Professor, Khabarovsk
B. M. Blokhin — MD, Professor, Moscow	D. Yu. Ovsyannikov — MD, Professor, Moscow
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel	V. A. Petrov — MD, Professor, Moscow
S. G. Gorbunov — MD, Professor, Moscow	N. V. Polunina — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
A. V. Gorelov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow	I. V. Polesko — MD, Professor, Moscow
E. A. Degtyareva — MD, Professor, Moscow	M. S. Savenkova — MD, Professor, Moscow
L. I. Iliencko — MD, Professor, Moscow	I. G. Sitnikov — MD, Professor, Yaroslavl
O. K. Kiselevich — PhD, Associate Professor, Moscow	E. M. Simovanyan — MD, Professor, Rostov-on-Don
O. V. Kladova — MD, Professor, Moscow	N. V. Scripchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
A. A. Korsunskiy — MD, Professor, Moscow	V. N. Timchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
M. P. Kostinov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow	L. N. Tychiev — MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan
L. V. Kramar — MD, Professor, Volgograd	V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
V. V. Krasnov — MD, Professor, Nizhny Novgorod	V. F. Uchaikin — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
L. A. Lityaeva — MD, Professor, Orenburg	G. A. Harchenko — MD, Professor, Astrakhan
Y. V. Lobzin — Academician of RAS, MD, Professor, St.-Peterburg	T. A. Chebotareva — MD, Professor, Moscow
L. N. Mazankova — MD, Professor, Moscow	O. L. Chugunova — MD, Professor, Moscow
G. P. Martynova — MD, Professor, Krasnoyarsk	O. V. Shamsheva — MD, Professor, Moscow

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

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

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

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

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

Signed in print 09.09.2024

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Martynova G. P., Zlobin D. V., Nakhmurova I. A., Karasev A. V., Bogatyrev D. V., Andreeva A. A. Meningococcal infection is a deadly disease: causes of death in children	5
Gorbacheva L. V., Pyaternina V. G., Tian N. S., Goleva O. V., Babachenko I. V. Modern aspects of parvovirus B19 infection in children	11
Timchenko V. N., Petrakova A. I., Kaplina T. A., Sukhovetskaya V. F., Bannova S. L., Barakina E. V., Nazarova A. N.1, Leonicheva O. A.1, Bulina O. V.1, Buymistrov S. V.1, Sidorova N. A. Features of the course of whooping cough in children of the first three years of life	15
Pylaeva E. Yu., Zvereva N. N., Erovichenkov A. A., Pylaeva S. K., Artamonova E. A., Pshenichnaya N. Yu., Demkina A. M., Solodovnikova O. N., Khlypovka Y. N., Dyagileva A. Y., Nurpeysova A. Kh., Berestovskaia A. U., Shamsheva O. V., Protsenko D. N. Clinical and epidemiological characteristics of imported intestinal infections in children	19
Tuychiev L. N., Tadjieva N. U., Shermukhamedova G. T., Tashpulatova Sh. A. Purulent-inflammatory manifestations in the oropharynx in children with infectious mononucleosis	26
Leontiev I. A., Sitnikova E. P., Kovina M. V. Possibilities of using modern standards to assess the physical development of children with cerebral palsy	30

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

Klimovitskaya E. G., Eshmolov S. N., Kuzmina M. N., Sitnikov I. G. Norovirus infection in children: an analysis of their own observations	35
Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Clinical features of enteropathogenic escherichiosis in young children	40

REVIEW OF THE LITERATURE

Fadeeva A. A., Sarkisyan H. A., Molochkova O. V., Egorova N. Yu., Komarova A. A., Mushcherova D. M., Khokhlova A. P., Savateeva O. I., Shumilov P. V. Rare perinatal infections	45
--	----

CASE REPORT

Rossina A. L., Chuelov S. B., Kondratenko N. V., Tebenkov A. V. Grushitskaya E. V., Zinovieva N. V., Sudarikova E. V., Petrova Y. V., Shamsheva O. V. Visceral (hepatosplenic) form of bartonellosis	55
Koklyushkina A. A., Bokhonov M. S., Sitnikov I. G. Rozina V. L. Features of chronic hepatitis C in a patient with metabolic syndrome (clinical case)	62
Kovaleva O. V., Lityaeva L. A., Kaykova O. V. Features of the course of whooping cough associated with rhinovirus and parainfluenza infections in a young child	65
Shvets T. E., Gashina E. A., Lobova E. F. Clinical case of infectious mononucleosis with facial neuropathy	69



Менингококковая инфекция — смертельно опасное заболевание: причины развития летальных исходов у детей

МАРТИНОВА Г. П.¹, ЗЛОБИН Д. В.¹, НАХМУРОВА И. А.¹, КАРАСЕВ А. В.², БОГАТЫРЕВ Д. В.², АНДРЕЕВА А. А.²

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Цель: изучить причины развития летальных исходов у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ). **Материалы и методы:** представлен ретроспективный анализ историй болезни и результатов патологоанатомического исследования 10 детей с ГФМИ, умерших в реанимационном отделении инфекционного стационара КГБУЗ «КМДКБ №1» г. Красноярска за период 2012-2022. **Результаты.** Важнейшим фактором риска развития неблагоприятного исхода ГФМИ является возраст, 90% умерших составляли дети первых трех лет жизни. Ведущей клинической формой МИ являлась менингококцемия ($80 \pm 12,6\%$) с развитием септического шока ($80 \pm 12,6\%$), ДВС-синдрома ($60 \pm 15,5\%$), острой надпочечниковой недостаточности ($90 \pm 9,5\%$). Несмотря на своевременное обращение родителей за медицинской помощью, только 30 ± 14,5% (4/10) больных госпитализированы в стационар после первого обращения, большая часть детей госпитализирована в стационар после 3–4 вызовов с ошибочным диагнозом ($50 \pm 15,8\%$), недооценкой тяжести состояния и степени септического шока, без оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе ($60 \pm 15,5\%$), что способствовало развитию трагического исхода.

Ключевые слова: генерализованные формы менингококковой инфекции, дети, летальность, ошибки, лечение

Meningococcal infection is a deadly disease: causes of death in children

Martynova G. P.¹, Zlobin D. V.¹, Nakhmurova I. A.¹, Karasev A. V.², Bogatyrev D. V.², Andreeva A. A.²

¹Prof. V.F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

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

Objective: to study the causes of fatal outcomes in patients with generalized forms of meningococcal infection (GFMI). **Materials and methods:** a retrospective analysis of case histories and pathological examination results of 10 children with GFMI who died in the intensive care unit of the infectious diseases hospital of the Krasnoyarsk City Children's Clinical Hospital No. 1 in Krasnoyarsk for the period 2012-2022 is presented. **Results.** The most important risk factor for the development of an unfavorable outcome of GFMI is age; 90% of the deaths were children in the first three years of life. The leading clinical form of MI was meningococemia ($80 \pm 12.6\%$) with the development of septic shock ($80 \pm 12.6\%$), disseminated intravascular coagulation ($60 \pm 15.5\%$), acute adrenal insufficiency ($90 \pm 9.5\%$). Despite the timely request of parents for medical help, only $30 \pm 14.5\%$ (4/10) of patients were hospitalized in the hospital after the first visit, most of the children were hospitalized in the hospital after 3–4 calls with an erroneous diagnosis ($50 \pm 15.8\%$), underestimation of the severity of the condition and the degree of septic shock, without providing emergency medical care at the prehospital stage ($60 \pm 15.5\%$), which contributed to the development of a tragic outcome.

Keywords: generalized forms of meningococcal infection, children, mortality, errors, treatment

Для цитирования: Мартынова Г.П., Злобин Д.В., Нахмунова И.А., Карасев А.В., Богатырев Д.В., Андреева А.А. Менингококковая инфекция — смертельно опасное заболевание: причины развития летальных исходов у детей. Детские инфекции. 2024; 23(3):5-10.

doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-5-10

For citation: Martynova G.P., Zlobin D.V., Nakhmurova I.A., Karasev A.V., Bogatyrev D.V., Andreeva A.A. Meningococcal infection is a deadly disease: causes of death in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-5-10

Информация об авторах:

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

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

Нахмунова Ирина Александровна (Nakhmurova I.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; iria24@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7055-6683>

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

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

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

Менингококковая инфекция (МИ) продолжает оставаться смертельно опасным и практически неконтролируемым заболеванием, отличающимся внезапностью развития, тяжестью, непредсказуемостью течения, с высоким риском развитием неблагоприятных исходов [1]. Клинический полиморфизм генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) при отсутствии патогномичных признаков в первые часы болезни нередко

являются причинами поздней госпитализации, развития осложнений, не совместимых с жизнью, неэффективности реанимационных мероприятий [1, 2].

Несмотря на спорадический характер заболеваемости МИ в Российской Федерации в период с 2017—2019 г. отмечен рост заболеваемости на 33%, с преобладанием ГФМИ, свидетельствующий о начале периодического подъема. Ограничительные мероприятия,



Рисунок 1. Заболеваемость ГФМИ в Российской Федерации за период 2012–2023 г. (на 100 тыс. населения)

Figure 1. Incidence of HFMI in the Russian Federation for the period 2012–2023 (per 100 thousand population)



Рисунок 2. Заболеваемость МИ у детей и взрослых в Красноярском крае за период 2012 – 2023 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 2. Incidence of MI in children and adults in the Krasnoyarsk Territory for the period 2012 – 2023. (per 100 thousand population)

направленные на борьбу с новой коронавирусной инфекцией в 2020 году, способствовали снижению заболеваемости МИ в 2 раза (387 случаев ГФМИ), а в 2021 году заболеваемость снизилась еще на 19% (показатель заболеваемости 0,22 на 100 тысяч населения). Но уже в 2022 году вновь отмечен 2-х кратный рост заболеваемости МИ (0,44 на 100 тысяч населения), а в 2023 году отмечено снижение показателя заболеваемости до 0,41 на 100 тысяч населения [3, 4] (рис. 1).

Наблюдается достоверно значимая тенденция к снижению показателя заболеваемости ГФМИ среди детей до 14 лет, показатель заболеваемости среди детского населения в 2023 году составил 0,93 на 100 тыс. населения, что ниже среднемноголетнего показателя заболеваемости детей более, чем в 2,4 раза. При этом летальность от МИ в 2023 году остается на высоком уровне и составляет 19% [3, 4].

Красноярский край является регионом с высокой заболеваемостью МИ, которая в предыдущем десятилетии в 1,5–2 раза превышала средний показатель заболеваемости по Российской Федерации. Однако с 2020 года в регионе отмечена тенденция к снижению заболеваемости и в 2023 году показатель заболеваемости МИ в Красноярском крае составил 0,37 случаев на 100 тыс. населения, что на 9,7% ниже показателя заболеваемости 2022 года (0,41 случаев на 100 тыс. населения)

и показателя заболеваемости по Российской Федерации (0,42 случаев на 100 тысяч населения) [5, 6]. Активность эпидемического процесса МИ в Красноярском крае традиционно представлена преимущественно детским населением, при этом заболеваемость детей до года значительно превышает заболеваемость в других возрастных группах. В 2023 году показатель заболеваемости ГФМИ в этой когорте составил 7,34 на 100 тыс. населения данного возраста, снижение по сравнению с прошлым годом составило 49% [6] (рис. 2).

Как и в целом по России, несмотря на снижение заболеваемости, летальность при ГФМИ в Красноярском крае остается на высоком уровне. В 2023 году в крае зарегистрировано 3 летальных исхода у детей до 14 лет, летальность составил 30%, а показатель смертности в 2023 году вырос почти в 3 раза по сравнению с 2022 г. (0,5 на 100 тыс. населения) [6] (рис. 3).

В последние годы значительно оптимизирована патогенетическая и этиотропная терапия больных ГФМИ. Однако, в связи с присущим этой патологии молниеносным течением, лечение может быть успешным только в тех случаях, когда оно начинается с самых первых часов заболевания и проводится адекватно, грамотно, как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара. Только своевременно начатая и целенаправленная терапия является залогом благоприятного течения и исхода заболевания. В то же время некоторый спад заболеваемости МИ в последние годы привел к снижению настороженности медицинских работников в отношении ранней диагностики заболевания, что значительно повышает риск смерти или развития необратимых повреждений [7, 8, 9].

В связи с этим, **целью** настоящего исследования явилось изучение причин развития летальных исходов у детей больных ГФМИ, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционного стационара КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1» (КМДКБ №1) за период 2012–2022 г.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 10 медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у-80) пациентов с ГФМИ, находившихся на лечении и умерших в ОРИТ инфекционного стационара КГБУЗ «КМДКБ №1» за период 2012–2022 г. Изучены данные 10 протоколов патологоанатомического исследования и 5 актов судебно-гистологического исследования материалов умерших пациентов

Диагноз МИ с учетом классификации, предложенной В.И. Покровским с соавт. (1965), устанавливался на основании совокупности анамнестических, клинко-эпидемиологических и лабораторных данных [10, 11]. Все больные с ГФМИ поступали в инфекционный стационар в тяжелом и крайне тяжелом состоянии с развитием экстракраниальных (септический шок, ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности) и интракраниальных (отек головного мозга, дислокационный синдром,

инсульт, вентикулит, субдуральный выпот) осложненный, требующих проведения интенсивной терапии в условиях ОРИТ с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Этиологическая расшифровка менингококковой инфекции проводилась комплексно с помощью выделения культуры *N. meningitidis* в крови и/или ликворе, определение серогруппы *N. meningitidis* проводилось путем использования молекулярных (ПЦР) и серологических методов с использованием типоспецифических сывороток. В качестве экспресс-метода использовалась реакция латекс-агглютинации (РЛА) ликвора и крови [10, 11].

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

За период 2012–2022 г. в инфекционный стационар КГБУЗ КМДКБ №1 города Красноярска было госпитализировано 117 детей с ГФМИ. Говоря о возрастной структуре заболевших, следует отметить преобладание детей раннего возраста $70,9 \pm 4,2\%$ (83/117), среди которых дети первого года жизни составили $36,8 \pm 4,5\%$ (43/117).

На протяжении многих лет ведущим серотипом циркулирующих штаммов менингококка среди лабораторно подтвержденных случаев МИ в Красноярском крае являлся менингококк группы В. Однако, в 2017 г. и 2018 г. лидирующие позиции начал занимать редкий серотип W135 — $81,8 \pm 11,6\%$ (9/11) и $45,6 \pm 15,0\%$ (5/11) соответственно, в последующие 3 года (2019–2021). серотипы W135 и В занимали одинаковый удельный вес, но в 2022 г. вновь начал преобладать менингококк группы W135 ($55,6 \pm 16,6\%$).

Клиническая картина ГФМИ за прошедшие 10 лет практически не изменила своих клинических проявлений [12]. У $89,7 \pm 2,8\%$ (105/117) больных имел место острый «классический» вариант развития болезни, характеризующийся острейшим бурным началом, стойкой фебрильной лихорадкой $90,6 \pm 2,7\%$ (106/117), значительной интоксикацией, повторной рвотой $47,9 \pm 4,6\%$ (56/117), выраженным беспокойством $82,9 \pm 3,5\%$ (97/117), головной болью $21,4 \pm 3,8\%$ (25/117). По-прежнему важным диагностическим признаком ГФМИ является появление сыпи, которая у большей части пациентов $81,7 \pm 4,0\%$ (76/93) носила геморрагически-некротический характер, появлялась в первые 12 часов от начала болезни $61,3 \pm 5,1\%$ (57/93), располагаясь на всех участках тела, но с большим постоянством локализовалась на ногах и нижней части туловища $89,2 \pm 3,2\%$ (83/93). Почти в половине случаев $47,3\% \pm 5,2\%$ (44/93), геморрагическая сыпь сочеталась с пятнистыми или пятнисто-папулезными элементами, но у $12,9 \pm 3,5\%$ (12/93) больных отмечались только пятнисто-папулезные высыпания, что в значительной степени затрудняло диагностику.

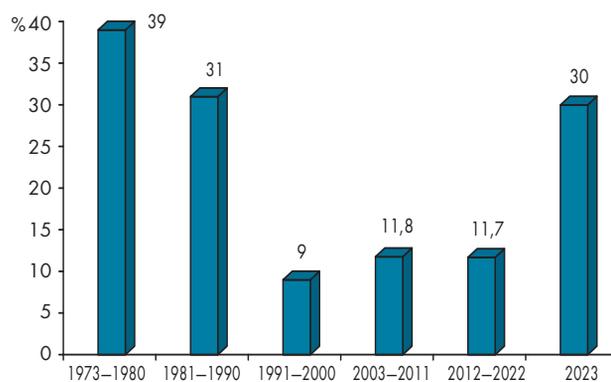


Рисунок 3. Летальность при менингококковой инфекции в Красноярском крае за период с 1973–2023 г.
Figure 3. Mortality due to meningococcal infection in the Krasnoyarsk Territory for the period from 1973–2023

Ведущей клинической формой МИ, регистрируемой во всех возрастных группах, остается комбинированный вариант — сочетание менингококцемии с гнойным менингитом $58,1 \pm 4,6\%$ (68/117), реже регистрировались «чистая» менингококцемия $24,8 \pm 4,0\%$ (29/117) и гнойный менингит $17,1 \pm 3,5\%$ (20/117).

Известно, что наиболее частым осложнением ГФМИ является развитие септического шока (СШ), который наряду с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и наиболее грозным его проявлением — двусторонним геморрагическим некрозом надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена), чаще всего и является непосредственной причиной смерти пациентов. При менингококковом менингите решающая роль в развитии летального исхода принадлежит отеку набуханию головного мозга (ОНГМ) [2, 7, 12, 13].

Практически у каждого второго наблюдаемого нами ребенка $48,7 \pm 4,6\%$ (57/117) с ГФМИ, имело место развитие СШ. При этом следует отметить, что в период 2012–2022 г. по сравнению с предыдущим десятилетием уменьшилась как частота развития шока, так и его тяжесть: в $73,7 \pm 5,8\%$ (42/57) случаев развивался СШ I степени, в $12,3 \pm 4,3\%$ (7/57) — СШ II степени, и только у $14 \pm 4,6\%$ (8/57) больных диагностирован СШ III степени. У $21,4 \pm 4,6\%$ (25/117) больных ГФМИ развивался отек головного мозга.

В результате проводимой терапии у $60,7 \pm 4,5\%$ (71/117) больных ГФМИ имело место клиничко-лабораторное выздоровление, $30,8 \pm 4,3\%$ (36/117) детей к моменту выписки имели остаточные явления, требующие продолжения терапии по месту жительства.

У $8,5 \pm 2,6\%$ (10/117) пациентов МИ закончилось летальным исходом, летальность при ГФМИ среди детей, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «КМДКБ №1» за период 2012–2022 г. составила $8,5\%$.

Большая часть умерших детей являлись жителями г. Красноярска и только $20 \pm 12,6\%$ (2/10) проживали в

районах края. Среди пациентов преобладали мальчики $60 \pm 15,5\%$ (6/10).

Наибольшее число неблагоприятных исходов приходилось на зимне-весенний период времени года $70 \pm 14,5\%$ (7/10), что вероятно обусловлено сезонным подъемом заболеваемости гриппом и другими ОРВИ и частым сочетанием этих заболеваний.

Экспертиза летальных исходов позволила выявить ряд неблагоприятных факторов, которые должны заставить врача обратить внимание на данную категорию больных. Важнейшим фактором риска неблагоприятного исхода ГФМИ является возраст заболевшего ребенка. В нашем наблюдении $40 \pm 15,5\%$ (4/10) от числа летальных исходов составили дети первого года жизни, $20 \pm 12,6\%$ (2/10) — дети в возрасте 1–2 лет, $30 \pm 14,5\%$ (3/10) — пациенты 3–6 лет и только один ребенок с ГФМИ умер в возрасте 15 лет. Следовательно, неблагоприятные исходы при ГФМИ по-прежнему чаще наблюдаются у пациентов первых лет жизни, особой группой риска являются дети в возрасте до 2-х лет $60 \pm 15,5\%$ (6/10) [12].

Установлено, что у погибших детей основной клинической формой ГФМИ являлась менингококцемия — $80 \pm 12,6\%$ (8/10), у $20 \pm 12,6\%$ (2/10) — гнойный менингит, при этом следует отметить, что не всем пациентам была проведена люмбальная пункция в связи с наличием противопоказаний и молниеносным течением заболевания, когда летальный исход наступал в первые сутки болезни.

Этиология МИ была подтверждена у $70 \pm 14,5\%$ (7/10) умерших детей, при этом идентифицированы разные штаммы возбудителя: в 2 случаях был выделен менингококк группы В, еще у двоих пациентов — менингококк группы С, в одном случае причиной болезни явился штамм менингококка А, и еще у двоих детей идентифицирован серотип W135.

Фульминантное течение ГФМИ проявлялось внезапным началом, бурным развитием типичных симптомов. Ведущими осложнениями и критическими состояниями, приведшими к летальному исходу, являлись СШ $80 \pm 12,6\%$ (8/10), ДВС-синдром $60 \pm 15,5\%$ (6/10) и острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауса-Фридериксена) $90 \pm 9,5\%$ (9/10). Кроме того, тяжелое течение менингита у $20 \pm 12,6\%$ (2/10) детей привело к развитию мозговой комы, морфологическим субстратом которого являлся отек-набухание головного мозга [13].

Хорошо известно, что значительное влияние на исход ГФМИ оказывают врачебные ошибки диагностического, тактического и лечебного плана. Острейшее начало заболевания с развитием стойкого гипертермического синдрома, беспокойство детей, появление рвоты (нередко разжиженного стула) как правило являются поводом для своевременного раннего обращения родителей за медицинской помощью. Проведенный нами анализ показал, что в большинстве случаев $80 \pm 12,6\%$ (8/10) родители обращались за медицинской помощью в первые 3–6 часов от начала болезни, причем в 4 слу-

чаях родители обратились за медицинской помощью в первые 3 часа и только родители одного ребенка вызвали скорую медицинскую помощь спустя 20 часов с момента появления первых симптомов заболевания. При этом, несмотря на своевременное обращение родителей, только $30 \pm 14,5\%$ (3/10) больных были госпитализированы после первого обращения за медицинской помощью, $50 \pm 15,8\%$ (5/10) детей доставлены в стационар при повторном вызове скорой медицинской помощи, двое пациентов госпитализированы только после 3–4 осмотров врачами догоспитального этапа более чем через 22–24 часа с момента появления первых симптомов ГФМИ.

На догоспитальном этапе диагноз «Менингококковая инфекция?» или «Бактериальный менингит?» был выставлен только в $50 \pm 15,8\%$ (5/10) анализируемых случаев, всем остальным больным выставлялись ошибочные диагнозы. Трое детей доставлены в инфекционный стационар с направительным диагнозом «ОРВИ, экзантема», у двоих — диагностирована «Кишечная инфекция».

Необходимо помнить, что чаще всего одновременно с симптомами менингококцемии (реже вслед за ее развитием) появляются признаки СШ, а в ряде случаев шок может предшествовать высыпаниям. О развитии СШ свидетельствует острейшее начало болезни, бурное нарастание всех симптомов (фебрильная лихорадка, беспокойство, озноб, тремор конечностей), раннее появление геморрагически-некротической сыпи, которая подсыпает на глазах, при этом начинаются высыпания с верхней части тела (лицо, шея). Появляются признаки нарушения гемодинамики: бледность, а затем цианоз кончиков пальцев, ушных раковин, губ, развивается акроцианоз, а в последующем — тотальный цианоз и прижизненные трупные пятна, падает артериальное давление, пульс на периферических артериях становится слабым, а затем перестает определяться, отмечается резкая тахикардия, олигоурия, а затем анурия [11, 12, 13].

Анализ 10 случаев летальных исходов больных ГФМИ показал, что у $50 \pm 15,8\%$ (5/10) пациентов на догоспитальном этапе был не только установлен ошибочный диагноз (ОРВИ, экзантема, кишечная инфекция), но имела место явная недооценка тяжести состояния и степени СШ. В этих случаях после введения жаропонижающих средств дети, как правило оставались дома, а повторный вызов врача осуществлялся спустя 8–12 час с момента развития заболевания, когда уже имели место все признаки декомпенсированной гемодинамики. Несмотря на наличие у $60 \pm 15,5\%$ (6/10) больных классической геморрагически-некротической сыпи, явных признаков нарушения гемодинамики (тотальный цианоз кожи, гипостазы, снижение артериального давления, выраженная тахикардия) дети доставлялись в стационар линейной бригадой скорой медицинской помощи без проведения противошоковой терапии на догоспитальном этапе, что в свою очередь способствовало прогрессированию осложнений, развитию полиорганных нарушений.

В полном объеме медицинская помощь на догоспитальном этапе (респираторная поддержка, противошоковая терапия, глюкокортикостероиды, инфузионная терапия) была оказана только одному ребенку $10 \pm 9,5\%$ (1/10). У $70 \pm 14,5\%$ (7/10) больных медицинская помощь была оказана в неполном объеме — недостаточная доза глюкокортикостероидов, их внутримышечное введение, не осуществлялось внутривенное введение растворов, инотропная и респираторная поддержка. К сожалению, двум пациентам $20 \pm 12,6\%$ (2/10) с ГФМИ несмотря на тяжесть состояния (наличие геморрагической сыпи и признаков СШ II степени в одном случае и отека головного мозга в другом) медицинская помощь на догоспитальном этапе не была оказана вообще.

У $80 \pm 12,6\%$ (8/10) умерших больных ГФМИ сопровождалось развитием СШ III степени. Смерть таких детей наступала в отделении уже через 5–8 часов с момента госпитализации. В анализируемых случаях летальный исход был обусловлен лавинообразно нарастающими симптомами СШ, морфологическим эквивалентом которого является синдром Уотерхауса-Фридериксена, что было подтверждено результатами патологоанатомического исследования. При патоморфологическом исследовании у $80 \pm 12,6\%$ (8/10) умерших отмечены массивные кровоизлияния в надпочечники (синдром Уотерхауса-Фридериксена), в ряде случаев имели место тимомегалия и инволюция тимуса, обширное субарахноидальное кровоизлияние лобной-теменной-височных областей, серозно-гнояный миокардит.

У двоих детей причиной летального исхода явился отек-набухание головного мозга с вклинением в большое затылочное отверстие.

Таким образом, анализируя случаи летальных исходов от ГФМИ за десятилетний период можно прийти к выводу, что по-прежнему сохраняется гиподиагностика менингококковой инфекции на догоспитальном этапе. В настоящее время, как и предыдущие десятилетия, правильный диагноз ГФМИ и адекватная оценка тяжести состояния пациента имеет место только в 30–40% случаев, что, безусловно, можно объяснить особенностями развития заболевания, когда в первые часы МИ протекает по типу респираторной инфекции, гриппа, прояв-

ляясь лишь симптомами интоксикации и до появления типичной геморрагически-некротической сыпи выставить верный диагноз непросто. При этом на догоспитальном этапе нет возможности динамического наблюдения за пациентом, период времени клинической диагностики МИ крайне ограничен. В то же время 85% смертей от инвазивной МИ происходит в течение 24 часов с момента постановки диагноза, а значит отсутствие раннего распознавания заболевания значительно повышает риск смерти или необратимого повреждения [9].

Также следует отметить, что со стороны врачей догоспитального этапа сохраняется недооценка тяжести состояния при постановке больным других диагнозов (кишечная инфекция, ОРВИ, экзантема), при этом в сопроводительном листе врачом или фельдшером скорой медицинской помощи описываются симптомы СШ, а состояние оценивается как среднетяжелое или вообще отсутствует оценка тяжести состояния. В таких случаях пациентам назначается несоответствующая тяжести их состояния терапия, ограничивающаяся, как правило, введением жаропонижающих средств либо дети вообще транспортируются в стационар без оказания какой-либо медицинской помощи. Учитывая определяющее значение СШ как фактора риска летального исхода, а также более раннее появление симптомов сепсиса, чем специфических симптомов менингита и сыпи, для врачей первичного звена наиболее важным является распознавание симптомов сепсиса и септического шока с оценкой жизненно важных функций, что может уменьшить долю пропущенных случаев МИ [1, 7, 9].

Заключение

Таким образом, фульминантные формы ГФМИ характеризуются острейшим началом заболевания с выраженной лихорадкой, интоксикацией, быстрым развитием СШ, ранним вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем организма, что объясняет сохраняющуюся высокую летальность. Однако, в ряде случаев ранняя диагностика МИ, своевременное и рациональное оказание помощи больному с учетом тяжести состояния и степени СШ как на догоспитальном этапе, так и в стационаре являются залогом благоприятного исхода этого непредсказуемого смертельно опасного заболевания.

Список литературы:

1. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю., Вильниц А.А., Маркова К.В. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема. Поликлиника. 2020; (3):43–46.
2. Жданов К.В., Чирский В.С., Захаренко С.М., Коваленко А.Н., Козлов К.В., Наливкина Н.А., Шарабханов В.В., Касьяненко К.В., Сборец А.А. К вопросу о клинико-морфологической характеристике генерализованных форм менингококковой инфекции у лиц молодого возраста. Известия Российской военно-медицинской академии. 2021; 40(S1–1): 22–25.
3. Королева М.А., Грицай М.И., Королева И.С., Мельникова А.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации десятилетнее наблюдение. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022; 12(2):6–11. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.2.6–11
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году».

References:

1. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Gorelik E.Yu., Vilnits A.A., Markova K.V. Meningococcal infection in children as medical and social problem. *Poliklinika=Polyclinic*. 2020; (3):43–46. (In Russ.)
2. Zhdanov K.V., Chirskij V.S., Zaharenko S.M., Kovalenko A.N., Kozlov K.V., Nalivkina N.A., Sharabhanov V.V., Kas'janenko K.V., Sborac A.A. On the issue of clinical and morphological characteristics of generalized forms of meningococcal infection in young people. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021; 40(S1–1):22–25. (In Russ.)
3. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Koroleva I.S., Melnikova A.A. Meningococcal disease in the Russian Federation: a ten-year follow-up. *Èpidemiologiã i Infekcionnye Bolezni. Aktual'nye voprosy=Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2022; 12(2):6–11. (In Russ.) DOI: 10.18565/epidem.2022.12.2.6–11
4. State report «On the state of the sanitary and epidemiological condition of the population in the Russian Federation in 2023». Moscow: Federal Serv-

- Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024:364.
5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2022 году». Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю. Красноярск, 2023:299.
 6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2023 году». Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю. Красноярск, 2024:321.
 7. Жданов К.В., Коваленко А.Н., Чирский В.С., Гусев Д.А., Наливкина Н.А., Цинзерлинг В.А., Григорьев С.Г., Хайрутдинова Р.А., Исаков А.Н., Шарабханов В.В. Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у взрослых. *Терапевтический архив*. 2022; 94(11):1252–1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931
 8. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в РФ 2021 г. Информационно-аналитический обзор Российского Референс-центра по мониторингу за МИ и ГБМ в Федеральной службе Роспотребнадзора РФ. Москва, 2022.
 9. Самодова О.В., Кригер Е.А., Титова Л.В., Леонтьева О.Ю. Менингококковая инфекция у детей: факторы, влияющие на исход. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(3):13–19. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-13-19
 10. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (дата обращения: 18.06.2024).
 11. Клинические рекомендации «Менингококковая инфекция у детей» / утв. Министерством здравоохранения РФ, 2023. URL: <https://base.garant.ru/406534301/> (дата обращения: 18.06.2024).
 12. Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Дмитриева Г.М., Конончук А.А., Колодина А.А., Белкина А.Б., Карасев А.В. Менингококковая инфекция в Красноярском крае: проблемы и перспективы иммунопрофилактики. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018; 7(3):73–79. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-13011
 13. Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Маркова К.В., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф. Клинические случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(5):114–122. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-114-122
 - for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Behavior, 2024:364. (In Russ.)
 5. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Krasnoyarsk Territory in 2022». Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Krasnoyarsk Territory. Krasnoyarsk, 2023:299. (In Russ.)
 6. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Krasnoyarsk Territory in 2023». Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Krasnoyarsk Territory. Krasnoyarsk, 2024:321. (In Russ.)
 7. Zhdanov K.V., Kovalenko A.N., Chirsky V.S., Gusev D.A., Nalivkina N.A., Zinserling V.A., Grigoriev S.G., Khairutdinova R.A., Isakov A.N., Sharabkhanov V.V. Analysis of fatal outcomes of meningococcal infection in adults. *Terapevticheskii Arkhiv=Therapeutic Archive*. 2022; 94(11):1252–1256. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931
 8. Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation 2021. Information and analytical review of the Russian Reference Center for monitoring MI and GBM in the Federal Service of Rosпотребнадзор of the Russian Federation. Moscow, 2022. (In Russ.)
 9. Samodova O.V., Krieger E.A., Titova L.V., Leonteva O.Yu. Meningococcal infection in children: factors influencing outcome. *Zhurnal infektologii=Journal Infectology*. 2019; 11(3):13–19. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-13-19
 10. SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». (In Russ.). URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (date of access: 18.06.2024)
 11. Clinical guidelines «Meningococcal infection in children» / approved. Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/406534301/> (date of access: 18.06.2024)
 12. Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Dmitrieva G.M., Kononchuk A.A., Kolodina A.A., Belkina A.B., Karasev A.V. Meningococcal infection in Krasnoyarsk region: problems and prospects for immunoprophylaxis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie=Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018; 7(3):73–79. (In Russ.) DOI: 10.24411/2305-3496-2018-13011
 13. Skripchenko N.V., Karev V.E., Markova K.V., Vilnits A.A., Pulman N.F. Clinical cases of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019; 64(5):114–122. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-114-122

Статья поступила 12.05.24

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

Современные аспекты парвовирусной В19 инфекции у детей

ГОРБАЧЕВА Л. В.¹, ПЯТЕРНИНА В. Г.¹, ТЯН Н. С.¹, ГОЛЕВА О. В.¹, БАБАЧЕНКО И. В.^{1,2}

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

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Цель: установить клинико-лабораторные особенности парвовирусной В19 инфекции (ПВИ) у детей на современном этапе.

Материалы и методы: на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России проведен ретроспективный анализ карт стационарного больного с 01.01.2023 по 01.07.2023. В исследование включен 101 ребенок в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно с подтвержденной ПВИ (выявление в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) специфических IgM и/или ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)).

Результаты: большинство случаев ПВИ отмечали с апреля по июнь (76%). Дети поступали в стационар преимущественно на ранних сроках заболевания (4,4 ± 0,4 день). В возрастной структуре доминировали дети школьного возраста (64%), пациенты раннего и дошкольного возраста госпитализировались с одинаковой частотой (16% и 17% соответственно). Дети первого года жизни поступали в единичных случаях (3%). ПВИ протекала в легкой и среднетяжелой форме у 97% пациентов. У 88% детей отмечали лихорадку различной степени выраженности. Основными клиническими проявлениями были ринит (68%) и экзантема (92%). Наиболее часто выделяли пятнистую (39%), пятнисто-папулезную (33%) и геморрагическую сыпь (20%). Часто описываемый в литературных источниках «кружевной» характер сыпи был выявлен у 8% пациентов. Характерный для ПВИ симптом «пощечины» регистрировали лишь у 40% детей. В клиническом анализе крови значимых изменений эритроидного ростка и сдвигов в лейкоцитарной формуле установлено не было. При оценке результатов этиологического обследования было выявлено, что в первые 3 дня заболевания наибольшая доля положительных результатов приходится на ПЦР, обеспечивающую расшифровку в 97% случаев. В динамике значимость данного метода снижалась, и к 8 дню заболевания наиболее информативно было серологическое исследование — ИФА с определением специфических антител класса IgM и IgG. У 35% детей диагноз подтверждали с помощью комплекса методов, причем антитела классов IgM и IgG выявляли наряду с ДНК парвовируса. Определение специфических IgG на 4,5 ± 0,7 день болезни в 34% случаев не позволяет исключить реактивацию персистирующей ПВИ, что подтверждает актуальность дальнейших исследований.

Ключевые слова: парвовирусная В19 инфекция, инфекционная эритема, экзантема, дети

Modern aspects of parvovirus B19 infection in children

Gorbacheva L. V.¹, Pyaternina V. G.¹, Tian N. S.¹, Goleva O. V.¹, Babachenko I. V.^{1,2}

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

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Purpose: to establish clinical and laboratory features of parvovirus B19 infection (PVI) in children at the present stage.

Materials and methods: a retrospective analysis of hospitalization records from 01.01.2023 to 01.07.2023 was conducted at Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. The study included 101 children aged from 1 month to 17 years old inclusive who had confirmed PVI (positive for specific antibody IgM by enzyme immunoassay (ELISA) and/or viral DNA detected in the blood using polymerase chain reaction (PCR)).

Results: most cases of PVI were reported from April to June (76%). Children were admitted to the hospital mainly in the early stages of the illness (4.4 ± 0.4 days). The age structure was dominated by school-age children (64%), patients of early and preschool age were hospitalized with the same frequency (16% and 17%, respectively). Infants were admitted in isolated cases (3%). PVI was mild to moderate in 97% of patients. 88% of children had a fever of varying intensity. The main clinical manifestations were rhinitis (68%) and exanthema (92%). The most common were spotted (39%), spotted papular (33%) and hemorrhagic rash (20%). The «lace» nature of the rash, which often described in literature, was observed in 8% of patients. The characteristic symptom of a «slap in the face» was recorded in only 40% of children. There were no significant changes red blood cell production or shifts in the white blood cell count in the complete blood count. When evaluating the results of the etiological examination, it was found that in the first three days of the illness, the majority of positive results were by PCR, which provided a decryption in 97% of cases. The significance of this technique has decreased over time, and by the eighth day of the illness the most useful serological test has been ELISA, which determines IgM and IgG specific antibodies. In 35% of children, the diagnosis was confirmed using a combination of methods, and IgM and IgG antibodies were detected alongside DNA parvovirus B19. The determination of specific IgG on 4.5 ± 0.7 day of illness in 34% of cases does not exclude the reactivation of persistent PVI, which confirms the relevance of further researches.

Keywords: parvovirus B19 infection, infectious erythema, exanthema, children

Для цитирования: Горбачева Л.В., Пятёрнина В.Г., Тянь Н.С., Голева О.В., Бабаченко И.В. Современные аспекты парвовирусной В19 инфекции у детей. Детские инфекции. 2024; 23(3):11-14. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-11-14

For citations: Gorbacheva L.V., Pyaternina V.G., Tian N.S., Goleva O.V., Babachenko I.V. Modern aspects of parvovirus B19 infection in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(3):11-14. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-11-14

Информация об авторах:

Горбачева Любовь Владимировна (Gorbacheva L.), клинический ординатор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА; gorbacheva.lv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8895-759X>

Пятёрнина Валерия Григорьевна (Pyaternina V.), клинический ординатор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА; pyaternina@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5508-190X>

Тянь Наталья Сергеевна (Tian N.), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА; tiannatalia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9799-5280>

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

Бабаченко Ирина Владимировна (Babachenko I.), д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета; babachenko-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>

Парвовирусная В19 инфекция (ПВИ) — это инфекционное заболевание, характеризующееся полиморфной сыпью и широким кругом клинических проявлений. Возможны воздушно-капельный, трансплацентарный и ге-

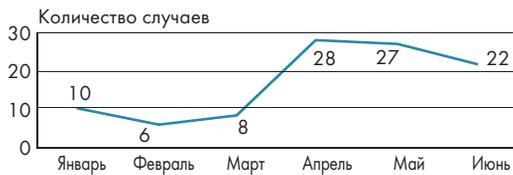


Рисунок 1. Динамика заболеваемости парвовирусной В19 инфекцией за 2023 год

Figure 1. Dynamics of incidence of parvovirus B19 infection for 2023

моконтактный пути передачи. Несмотря на то, что широкую известность ПВИ получила относительно недавно, человечество знакомо с заболеванием с конца XIX века. Первое упоминание об инфекции приходится на 1886 г., когда немецкий педиатр А. Tschamer в своих трудах описывал ее как «местная краснуха». Позже в 1899 г. С. Sticker предложил новое название болезни «Erythema infectiosum», а в начале XX века инфекция получила наименование «пятая болезнь», как одно из шести «классических» детских заболеваний, сопровождающихся сыпью. Открытие возбудителя произошло в 1975 г. группой ученых под руководством английского вирусолога Y. Cossart при исследовании панели образцов сыворотки крови доноров с ложноположительной реакцией на HBsAg с помощью электронной микроскопии, позволившей обнаружить в образце под номером «В19» мелкие изометрические частицы с диаметром до 23 нм. Впоследствии новый вирус получил название «Parvovirus B19» с учетом его размера («parvum»-маленький) и номера биообразца, в котором он был выявлен [1, 2]. Особое внимание ученых было обращено к ПВИ после сообщений о возможности внутриутробного инфицирования парвовирусом В19, приводящего к развитию водянки плода и его гибели, в связи с чем данная инфекция была включена в перечень TORCH (Т — toxoplasmosis (токсоплазмоз); О — other infection (другие инфекции): ветряная оспа, вирусные гепатиты В и С, сифилис, ПВИ; R — rubella (краснуха); С — cytomegalovirus (цитомегаловирусная инфекция); Н — herpes simplex virus (герпетическая инфекция) [3]. Особую опасность парвовирус В19 представляет для лиц с гематологическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями ввиду возможного угнетения эритропоэза и развития апластического криза [4, 5]. Проявление ПВИ в виде инфекционной эритемы встречается значительно чаще у детей, чем у взрослых. И, напротив, у взрослых преимущественно регистрируется клинически значимая полиартропатия [6, 7].

Таблица 1. Методы лабораторной диагностики парвовирусной В19 инфекции
Table 1. Laboratory diagnostic methods of parvovirus B19 infection

Методы лабораторной диагностики / Methods of laboratory diagnostics	Количество исследований / Number of studies
ПЦР / PCR	11
ИФА IgM / ELISA IgM	25
ПЦР + ИФА IgM / PCR + ELISA IgM	12
ПЦР + ИФА IgG / PCR + ELISA IgG	1
ПЦР + ИФА IgM + IgG / PCR + ELISA IgM + IgG	35
ИФА IgM + IgG / ELISA IgM + IgG	17

ПВИ в большинстве случаев требует проведения дифференциальной диагностики как с инфекционными заболеваниями, так и проявлениями аллергии. По данным белорусских исследователей, отмечается низкая настороженность педиатров относительно инфекционного характера экзантем. У 30% пациентов с диагнозом «острая крапивница» были выявлены инфекционные агенты (парвовирус В19, энтеровирус, бетагерпесвирус человека 6А/В) [8, 9]. Стоит отметить, что на фоне значительного подъема заболеваемости корью, инфекционная эритема приобретает особую дифференциально-диагностическую значимость для педиатров и инфекционистов [10].

Немногочисленные данные о течении ПВИ, полиморфизм клинических проявлений, ограничение возможностей лабораторной диагностики в амбулаторных условиях обуславливают актуальность изучения особенностей этой инфекции у детей, особенно на фоне роста заболеваемости корью.

Цель исследования: установить клинико-лабораторные особенности ПВИ у детей на современном этапе.

Материалы и методы исследования

На базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России проведен ретроспективный анализ карт стационарного больного с 01.01.2023 по 01.07.2023. В исследование включен 101 ребенок в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев и 29 дней с подтвержденной ПВИ. Диагноз ПВИ устанавливали при обнаружении в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) специфических IgM и/или ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (табл. 1). Определение антител IgM, IgG к парвовирусу В19 методом ИФА выполняли с использованием диагностических наборов DRG Diagnostics, Германия. Для выявления ДНК парвовируса В19 в крови методом ПЦР использовали набор реагентов «АмплиСенс Parvovirus B19» ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия. Методики выполнялись согласно инструкции производителя. Оценку достоверности различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение

При анализе динамики заболеваемости выявлено, что большинство случаев ПВИ отмечали с апреля по июнь (76%) (рис. 1). Данные сопоставимы с аналогичными исследованиями [11, 12].

Дети поступали в стационар на $4,4 \pm 0,4$ день заболевания (95% доверительный интервал (ДИ) 3,6–5,2 дней). В возрастной структуре доминировали дети школьного воз-



Рисунок 2. Характер экзантемы при парвовирусной В19 инфекции (А-пятнистая сыпь, Б-сыпь с геморрагическим компонентом, В-«кружевная» сыпь)

Figure 2. The nature of the rash in parvovirus B19 infection (A-spotted rash, B-rash with a hemorrhagic component, V-«lace» rash)

раста (64%), пациенты раннего и дошкольного возраста госпитализировались с одинаковой частотой (16% и 17% соответственно). Дети первого года жизни поступали в единичных случаях (3%). Средний возраст пациентов составил $8,2 \pm 3,9$ лет (95% ДИ 7,4–9,0 лет). Полученное возрастное распределение согласуется с литературными данными [12, 13]. Мальчики поступали достоверно чаще, чем девочки (62% против 38%, $p < 0,001$). Рекуррентные респираторные инфекции в анамнезе отмечали 10% детей. При анализе эпидемиологического анамнеза пациентов данных о контакте с больными ПВИ получено не было.

ПВИ протекала в легкой и среднетяжелой форме в 97% случаев. У троих детей была зарегистрирована тяжелая форма за счёт поражения центральной нервной системы в виде менингита, в 1 случае сочетанной этиологии (парвовирус В19 + гемофильная инфекция типа b). При оценке частоты встречаемости клинических проявлений при ПВИ у всех больных отмечали наличие синдрома общей инфекционной интоксикации разной степени выраженности. В 88% случаев отмечали повышение температуры тела до $38,6 \pm 1,1$ °C (95% ДИ 38,4–38,8 °C). Температура тела оставалась в пределах нормальных значений у 6 детей. При объективном осмотре увеличение периферических лимфатических узлов шейной группы отмечали в 41% случаев, гепатомегалию — в 24%, спленомегалию — в 9%.

Экзантема, как ведущий симптом ПВИ, была выявлена у 92% пациентов. Характер сыпи полиморфный. Преимущественно отмечали пятнистую (39%), пятнисто-папулезную (33%) и геморрагическую сыпь (20%) (рис. 2А, 2Б). Часто описываемый в литературных источниках при ПВИ «кружевной» характер сыпи выявляли у 8% пациентов (рис. 2В). При оценке локализации элементов обнаружено, что в половине случаев сыпь располагалась на всей поверхности тела (50%), реже изолированно распространяясь на туловище или конечности (30% и 20%). Характерный для ПВИ симптом «пощечины» регистрировали лишь у 40% детей. Средняя длительность периода высыпаний составила $6,8 \pm 3,7$ дней (95% ДИ 6,0–7,5 дней). Сопоставимые результаты течения синдрома экзантемы были получены исследователями из Кыргызской Республики, где характер высыпаний чаще был представлен пятнисто-папулезными, мелкопятнистыми и геморрагическими элементами [13]. Описанные в литературе клинические наблюдения атипичной сыпи подтверждают вывод о полиморфизме проявления синдрома экзантемы при ПВИ [14, 15].

В клиническом анализе крови значимых изменений эритроидного ростка не зафиксировали, наблюдали единичные

случаи снижения уровня гемоглобина (109 г/л), количества эритроцитов ($3,73 \times 10^{12}$ /л) и тромбоцитов (97×10^9 /л) с тенденцией к нормализации к концу госпитализации. Статистически значимых различий в клиническом анализе крови, в том числе в лейкоцитарной формуле, в зависимости от возраста не выявили. Полученные данные об отсутствии существенных отклонений в клиническом анализе крови у детей с экзантемной формой заболевания соответствуют наблюдениям, представленными московскими исследователями Э.А. Кашириной и соавт. (2016) [16].

При этиологическом подтверждении диагноза установили, что у 35% пациентов диагноз подтверждали с помощью комплекса методов, причем антитела классов IgM и IgG выявляли наряду с ДНК парвовируса (табл. 1). В первые 3 дня заболевания наибольшая доля положительных результатов приходилась на ПЦР, обеспечивая расшифровку в 97% случаев. В динамике значение метода снижалось и к 8 дню заболевания наиболее информативным было серологическое исследование — ИФА с определением специфических антител класса IgM и IgG (рис. 3).

В 34% случаев IgG определяли на $4,5 \pm 0,7$ день заболевания (95% ДИ 3,1–5,9 дней). Аналогичные результаты серодиагностики получены М.Е. Игнатъевой и соавт. (2023) во время вспышки парвовирусной В19 инфекции у детей в Республике Саха (Якутия) [17]. Раннее определение специфических IgG-антител не позволяет исключить

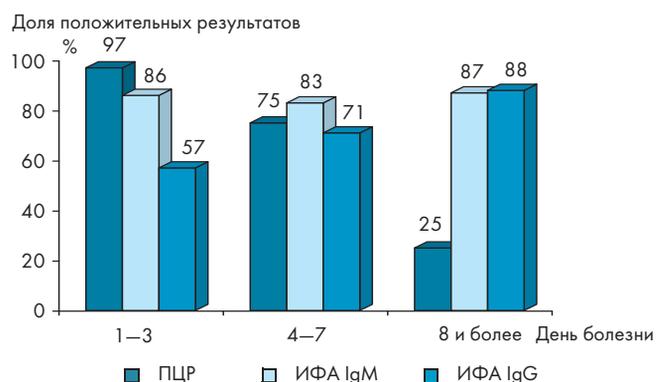


Рисунок 3. Результаты этиологического обследования при парвовирусной В19 инфекции

Figure 3. The results of the etiological examination in parvovirus B19 infection

реактивацию персистирующей ПВИ, что подтверждает актуальность дальнейших исследований.

Заключение

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали весенне-летнюю сезонность, доминирование детей школьного возраста в возрастной структуре, подчеркнули отсутствие патномоничных признаков как среди клинических проявлений, так и в лабораторных показателях, что обосновывает важность этиологической верификации ПВИ при дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний с синдромом экзантемы, в том

числе при отсутствии «кружевной» сыпи или симптома «пощечины». Выбор методов этиологического обследования зависит от сроков заболевания: в первые 7 дней предпочтительнее использовать ПЦР, а с 8 дня — ИФА. С 4 по 7 сутки комплексное применение обоих методов дает оптимальные результаты. Нерешенные вопросы этиопатогенеза, клинических аспектов инфекционного процесса, отсутствия специфической противовирусной терапии, возможности персистенции вируса с последующей реактивацией, о чем может свидетельствовать выявление IgG к парвовирусу В19 на первой неделе заболевания, требуют проведения дальнейших исследований.

Список литературы:

1. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Баракина Е.В., Субботина М.Д. Парвовирусная В19 инфекция: лекция. *Детские инфекции*. 2022; 21(3):39–46. doi:10.22627/2072-8107-2022-21-3-39-46
2. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975, Jan 11; 1(7898):72–3. doi: 10.1016/s0140-6736(75)91074-0. PMID: 46024
3. Tolfvenstam T., Broliden K. Parvovirus B19 infection. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2009; 14(4):218–21. doi:10.1016/j.siny.2009.01.007.
4. Landry M.L. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015.
5. Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N.S. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30(1):43–113. doi: 10.1128/CMR.00040-16.
6. Joseph P.R. Fifth disease: the frequency of joint involvement in adults. *N Y State J Med*. 1986; 86(11):560–563.
7. Centers for Disease Control. Current trends risks associated with human parvovirus B19 infection [Internet]. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001348.htm> (дата обращения 12.12.2023)
8. Преображенская О.А., Довнар-Запольская О.Н., Гусакова Ю.В., Буза Д.В. Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика: Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. 2020; 1:187.
9. Жданов К.В., Яременко М.В., Финогеев Ю.П., Захаренко С.М. Иммуно-патогенетические аспекты лихорадки у инфекционных больных. *Журнал инфектологии*. 2013; 5(1):5–17. doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-1-5-17
10. Роспотребнадзор: ситуация по кори и коклюшу в РФ контролируемая. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: [Internet]. 2023. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26460&phrase_id=5137033 (дата обращения: 14.03.2024).
11. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Мукомолова А.Л. Клинико-лабораторные особенности парвовирусной инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2013; 12(1):5–7. doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-5-7
12. Локтева Л.М., Пулатова Р.З., Алиева Л.Е., Мусабаев Э.И. Клинические проявления парвовирусной инфекции в Узбекистане. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(5–6):229–233. doi: 10.17816/EID34805
13. Четова С.В., Кадырова Р.М., Джолбунова З.К., Кулуева М.О., Халупко Е.А. Особенности дифференциальной диагностики кори и парвовирусной инфекции В-19 у детей и подростков. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2023; 4:151–161. doi: 10.54890/1694-6405-2023-4-151
14. Халиуллина С.В., Шайхиева Г.С., Доловскова Д.Е., Демидова О.Г., Анохин В.А. Нетипичные проявления сыпи у ребенка, инфицированного парвовирусом В19. *Практическая медицина*. 2024; 22(2): 140–145
15. Hashimoto H, Yuno T. Parvovirus B19-associated purpuric-petechial eruption. *J Clin Virol*. 2011; 52(3):269–71. doi: 10.1016/j.jcv.2011.08.004.
16. Каширина Э.А., Рубцова А.А., Югай Н.М., Карбанова О.Б., Загидуллина С.Г. Парвовирусная инфекция В19 у детей в практике врача участкового-педиатра. *Медицинский совет*. 2016; 7:120–123. doi: 10.21518/2079-701X-2016-07-120-123
17. Игнатьева М.Е., Самойлова И.Ю., Пшеничная Н.Ю., Гопаца Г.В., Плоскирева А.А., Амиров Р.С., Акимкин В.Г. Вспышка парвовирусной инфекции В19 у детей в республике Саха (Якутия). *Инфекционные болезни*. 2023; 21(4):21–25. doi: 10.20953/1729-9225-2023-4-21-25

References:

1. Chernova T.M., Timchenko V.N., Pavlova E.B., Baracina E.V., Subbotina M.D. Parvovirus B19 infection: lecture. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(3):39–46. (In Russ.) doi:10.22627/2072-8107-2022-21-3-39-46
2. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975, Jan 11; 1(7898):72–3. doi: 10.1016/s0140-6736(75)91074-0. PMID: 46024
3. Tolfvenstam T., Broliden K. Parvovirus B19 infection. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2009; 14(4):218–21. doi:10.1016/j.siny.2009.01.007.
4. Landry M.L. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015.
5. Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N.S. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30(1):43–113. doi: 10.1128/CMR.00040-16.
6. Joseph P.R. Fifth disease: the frequency of joint involvement in adults. *N Y State J Med*. 1986; 86(11):560–563.
7. Centers for Disease Control. Current trends risks associated with human parvovirus B19 infection [Internet]. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001348.htm> (дата обращения 12.12.2023)
8. Preobrazhenskaya O.A., Dovnar-Zapolskaya O.N., Gusakova Yu.V., Buza D.V. Infectious diseases in the modern world: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention: Collection of proceedings of the XII Annual All-Russian Internet Congress on Infectious Diseases with international participation. 2020; 1:187 (In Russ.)
9. Zhdanov K.V., Yaremenko M.V., Finogeev Yu.P., Zakharenko S.M. Clinical and pathogenetic aspects of fever in patients with infectious diseases. *Zhurnal Infektologii*. 2013; 5(1):5–17. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2013-5-1-5-17
10. Rosпотребнадзор: the situation with measles and whooping cough in the Russian Federation is controlled. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: [website]. 2023. (In Russ.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26460&phrase_id=5137033
11. Sharipova E.V., Babachenko I.V., Mukomolova A.L. Clinical and laboratory features of parvovirus infection in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2013; 12(1):5–7. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2013-12-1-5-7
12. Lokteva L.M., Pulatova R.Z., Aliyeva L.E., Musabaev E.I. Clinical manifestations of parvoviral infection in Uzbekistan. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni= Epidemiology and Infectious Diseases*. 2019; 24(5–6):229–233. (In Russ.) doi: 10.17816/EID34805
13. Chechetova S.V., Kadyrova R.M., Dzholbuнова Z.K., Kulueva M.O., Kholupko E.A. Features of differential diagnosis of measles and parvovirus infection B-19 in children and adolescents. *Vestnik KSMU I.K. Akhunbayev= Bulletin of the I.K. Akhunbayev KSMU*. 2023; 4:151–161. (In Russ.) doi: 10.54890/1694-6405-2023-4-151
14. Khalillina S.V., Shaikheva G.S., Dolovskova D.E., Demidova O.G., Anokhin V.A. Atypical manifestations of rash in a child infected with parvovirus B19. *Prakticheskaya Medicina=Practical Medicine*. 2024; 22(2):140–145. (In Russ.)
15. Hashimoto H, Yuno T. Parvovirus B19-associated purpuric-petechial eruption. *J Clin Virol*. 2011; 52(3):269–71. doi: 10.1016/j.jcv.2011.08.004.
16. Kashirina E.A., Rubtsova A.A., Yugai N.M., Karabanova O.B., Zagidullina S.G. Parvovirus infection B19 in children in the practice of a district pediatrician. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2016; 7: 20–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-07-120-123
17. Ignatieva M.E., Samoilova I.Yu., Pshenichnaya N.Yu., Gopatsa G.V., Ploskiyeva A.A., Amirov R.S., Akimkin V.G. Outbreak of parvovirus infection B19 in children in the Republic of Sakha (Yakutia). *Infektsionnye bolezni=Infectious Diseases*. 2023; 21(4):21–25. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2023-4-21-25

Статья поступила 25.03.24

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

Особенности течения коклюша у детей первых трех лет жизни

ТИМЧЕНКО В. Н.¹, ПЕТРАКОВА А. И.¹, КАПЛИНА Т. А.¹, СУХОВЕЦКАЯ В. Ф.¹, БАННОВА С. Л.¹, БАРАКИНА Е. В.¹, НАЗАРОВА А. Н.¹, ЛЕОНИЧЕВА О. А.¹, БУЛИНА О. В.¹, БУЙМИСТРОВ С. В.¹, СИДОРОВА Н. А.²

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское ГБУЗ Детская городская клиническая больница №5 имени Нила Федоровича Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Коклюш является одним из распространенных заболеваний у детей раннего возраста во всем мире. В 2023 году показатель заболеваемости коклюшем детей первого года жизни вырос по сравнению с прошлым годом в 13,8 раз, у детей в возрасте от 1 года до 2 лет составил 159,7 на 100 тыс. нас. данного возраста. **Цель:** оценка особенностей течения коклюша у детей первых трех лет жизни. **Материалы и методы:** проведен ретроспективный анализ 199 медицинских историй болезни детей, госпитализированных в СПб ГБУЗ ДГКБ №5 им. Н. Ф. Филатова в период с 2019—2024 г. **Результаты.** Чаще госпитализации требуют дети первых 6 месяцев жизни. Иммунизация против коклюша практически во всех случаях отсутствовала. Как правило, источником инфекции являлись старшие дети в семье и родители. Предсудорожный период чаще составлял 4—6 дней. Большинство детей (89%) поступало в стационар в конце первой — начале второй недели судорожного периода. В 81% случаев заболевание протекало в средней степени тяжести, в тяжелой — 19%. Нарушение ритма дыхания отмечалось у 29% больных. Коклюш чаще осложнялся обструктивным бронхитом, пневмония регистрировалась в 9% случаев, острый бронхолит (2,5%) преимущественно у детей первых 6 месяцев жизни. Заболевание протекало на фоне ППЦНС в 13% случаев, atopического дерматита — 10%, ИМВП в 3,5%, у четырех пациентов на фоне приобретенной ЦМВИ. Из сопутствующей патологии чаще выявлялись ОРВИ. Диагноз подтверждался методом ПЦР. **Заключение:** сохранение высоких показателей заболеваемости детского населения и тяжесть течения у детей раннего возраста обуславливает необходимость достижения высокого процента охвата детского населения специфической профилактики.

Ключевые слова: коклюш дети первых трех лет жизни, клиническая картина, лабораторная диагностика, лечение

Features of the course of whooping cough in children of the first three years of life

Timchenko V. N.¹, Petrakova A. I.¹, Kaplina T. A.¹, Sukhovetskaya V. F.¹, Bannova S. L.¹, Barakina E. V.¹, Nazarova A. N.¹, Leonicheva O. A.¹, Bulina O. V.¹, Buymistrov S. V.¹, Sidorova N. A.²

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

² Children's City Clinical Hospital №5 named after Nil Fedorovich Filatov, St. Petersburg, Russia

Pertussis is one of the common diseases in young children around the world. In 2023, the incidence of pertussis was recorded in all constituent entities of the Russian Federation, the incidence rate of pertussis in children in the first year of life increased by 13.8 times compared to last year, and the incidence rate in children aged 1 to 2 years was 159.7 per 100 thousand population of this age. **Objective:** assessment of the course of whooping cough in children of the first three years of life. **Materials and methods:** a retrospective analysis of 199 medical records of children hospitalized in St. Petersburg State Budgetary Institution Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N. F. Filatov in the period from 2019—2024. **Results:** Most often, children in the first 6 months of life require hospitalization. Immunization against pertussis was absent in almost all cases. As a rule, the source of infection was the older children in the family and parents. The preconvulsant period was often 4—6 days. The majority of children (89%) were admitted to the hospital at the end of the first — beginning of the second week of the convulsive period. In 81% of cases, the disease was of moderate severity, and severe — 19%. Respiratory rhythm disturbances were observed in 29% of patients. Pertussis was more often complicated by obstructive bronchitis; pneumonia was recorded in 9% of cases, acute bronchiolitis (2.5%) mainly in children in the first 6 months of life. The disease occurred against the background of perinatal damage to the central nervous system in 13% of cases, atopical dermatitis in 10%, urinary tract infection in 3.5%, and in 4 patients against the background of acquired CMV infection. Among the concomitant pathologies, ARVI was more often detected. The diagnosis was confirmed by PCR. **Conclusion:** the persistence of high morbidity rates in the child population and the severity of the disease in young children necessitates the need to achieve a high percentage of coverage of the child population with specific prevention.

Keywords: whooping cough, children of the first three years of life, clinical picture, laboratory diagnostics, treatment

Для цитирования: Тимченко В.Н., Петракова А.И., Каплина Т.А., Суховецкая В.Ф., Баннова С.Л., Баракина Е.В., Назарова А.Н., Леоничева О.А., Булина О.В., Буймистров С.В., Сидорова Н.А. Особенности течения коклюша у детей первых трех лет жизни. *Детские инфекции.* 2024; 23(3):15-18. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-15-18

For citation: Timchenko V.N., Petrakova A.I., Kaplina T.A., Sukhovetskaya V.F., Bannova S.L., Barakina E.V., Nazarova A.N., Leonicheva O.A., Bulina O.V., Buymistrov S.V., Sidorova N.A. Features of the course of whooping cough in children of the first three years of life. *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2024; 23(3):15-18. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-15-18

Информация об авторах:

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

Петракова Анна Игоревна (Petrakova A.), ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; petrakova.anya1@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-8341-340>

Каплина Татьяна Анатольевна (Kaplina T.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; k.kta@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1659-2058>

Баннова Светлана Леонидовна (Bannova S.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; deva0509@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1351-1910>

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

Суховецкая Вера Федотовна (Sukhovetskaya V.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; verafedotovna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1566-7137>

Назарова Анна Николаевна (Nazarova A.), ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; anya19@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4678-4328>

Леоничева Ольга Алексеевна (Leonicheva O.), ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский университет; recka2007@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7458-0466>
 Булина Оксана Владимировна (Bulina O.), к.м.н., доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; oksanabulina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777>
 Буймистров Сергей Владимирович (Buiymistrov S.), ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; sergey_rus_1999@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5778-5716>
 Сидорова Наталья Александровна (Sidorova N.), заведующая 12 инфекционно-боксованного отделения ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова, врач-педиатр высшей квалификационной категории; sidorova22@mail.ru

Коклюш является одним из распространенных инфекционных заболеваний у детей раннего возраста во всем мире. По данным М. Poeta, С. Mогасас и др. в Италии за первые четыре месяца 2024 года по сравнению с 2022 и 2023 г. наблюдался рост числа госпитализированных детей с коклюшем на 80% (108 человек). Средний возраст пациентов составил три месяца, было зарегистрировано три летальных исхода из числа новорожденных [1]. Также отмечались вспышки заболевания на Филиппинах (число случаев в 2024 г. увеличилось в 20 раз), в Чехии (2024 г. — более 4 тыс. случаев), в Нидерландах (около 1 400 случаев), а также отмечались вспышки и в Великобритании [2].

В течение последних 20 лет в Российской Федерации (РФ) уровень заболеваемости коклюшем находился в диапазоне от 2,5 до 7,1 на 100 тыс. населения. За последние 10 лет регистрировались колебания показателя заболеваемости (ПЗ) коклюшем от 0,76 на 100 тыс. населения в 2021 г. до 35,98 на 100 тыс. населения в 2023 г., что в 16,4 раз выше уровня заболеваемости в 2022 г. (2,2 на 100 тыс. нас.) [3]. Заболеваемость коклюшем регистрировалась во всех субъектах РФ, из них в 26 ПЗ превысил среднероссийский. В структуре заболевших коклюшем около 83% случаев приходится на детей в возрасте до 14 лет. Наибольшая заболеваемость регистрировалась среди детей в возрасте до 1 года (ПЗ — 476,6 на 100 тыс. детей данного возраста) основной группы риска тяжелых форм и неблагоприятных исходов, что связано с анатомо-физиологическими и иммунологическими особенностями, а также нередко с отсутствием своевременной иммунопрофилактики. Среди детей в возрасте от 1 года до 2 лет ПЗ составил 159,7 на 100 тыс. данного возраста. Зарегистрировано 10 летальных случаев коклюша среди детей (3 случая в Республике Дагестан, 2 случая — г. Москва, по 1-му — в Воронежской, Липецкой и Вологодской областях, Карачаево-Черкесской Республике, Ханты-Мансийском автономном округе — Югра). Все неблагоприятные исходы зарегистрированы среди не привитых детей младше 1 года [3].

По данным Государственного доклада 2023 г., регламентированный показатель своевременности охвата вакцинацией детей в РФ в возрасте 12 месяцев не был достигнут в 5 субъектах страны: Ненецком автономном округе — 92,5% (аналогичный показатель охвата вакцинацией в 2022 г. — 92,4%), Республике Карелия — 94,7% (92,4% в 2022 г.), Владимирской области — 94,8% (95,7% в 2022 г.), Удмуртской Республике — 93,7% (96,3% в 2022 г.) и Чувашской Республике — 94,8% (94,8% в 2022 г.) [3].

Тенденция роста коклюша связана с миграционными процессами, увеличением неиммунной прослойки населения, немотивированным отказом родителей от вакци-

нации, ростом антипрививочного движения, улучшением диагностики [3, 4, 5, 6].

Дети раннего возраста чаще заражаются коклюшем в семейных очагах от старших братьев и сестер, а также родителей, переносящих заболевания в легкой или атипичной форме, а также в виде бессимптомного носительства *Bordetella pertussis* [4, 5, 7, 8]. Количество случаев коклюша у взрослых минимально, что связано с отсутствием настороженности врачей-терапевтов в отношении данной патологии [4, 5].

Коклюш в современных условиях имеет характерную классическую картину. Основным симптомом является приступообразный судорожный кашель, длительностью более двух недель [7, 9].

Тяжесть течения заболевания нередко обусловлена присоединением сопутствующей патологии. Наслоение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) часто способствует негладкому течению заболевания, развитию бактериальных осложнений (пневмония, отит, синусит), что повышает риск неблагоприятных исходов [4, 10].

Подтверждение диагноза «коклюш» зависит от возраста пациентов, вакцинального статуса, сроков заболевания на момент обследования, а также методов лабораторной диагностики [7, 11].

Бактериологический метод, ранее считавшийся «золотым стандартом», позволяет подтвердить диагноз у заболевших лишь в 5–10% случаев [12].

В настоящее время используют молекулярно-биологический метод — полимеразную цепную реакцию (ПЦР), которая выявляет дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) *B. pertussis* в мазках из носоглотки с наибольшей эффективностью детекции до 4 недели заболевания, в том числе и на фоне антибактериальной терапии. Специфичность метода составляет 85–98%, чувствительность — 45–65%. У детей до 1 года ПЦР является наиболее эффективным методом этиологической диагностики коклюша [4, 7, 11, 13, 14].

Дети первого года жизни вырабатывают антитела на поздних сроках заболевания и в низких титрах, в связи с чем серологический метод диагностики — реакция агглютинации (РА) является у данной возрастной категории не эффективным методом [4, 7].

При отрицательных результатах бактериологического посева и ПЦР, при неясной клинической картине заболевания применяется иммуноферментный анализ (ИФА). Данный метод позволяет определять антитела в крови (IgM, IgG) и является наиболее эффективным у детей старшего возраста и взрослых на поздних сроках заболевания. С учетом особенности иммуногенеза детей первых месяцев жизни (замедленная сероконверсия) необходимо исследовать парные сыворотки крови ребенка и матери в динамике [7].

Гемограмма больных коклюшем характеризуется сочетанием лейкоцитоза с лимфоцитозом, а также тромбоцитозом [4, 15].

Цель исследования: выявить особенности течения коклюша у детей первых трех лет жизни на современном этапе.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 199 медицинских историй болезни детей, госпитализированных в СПб ГБУЗ ДГКБ №5 им. Н. Ф. Филатова в период с 2019—2024 г. Диагностика коклюша основывалась на клинико-эпидемиологических данных и результатах ПЦР-исследования. Степень тяжести коклюша определяли по совокупности симптомов: частота и характер приступов кашля, наличие рвоты или срыгиваний после кашля, выраженность симптомов гипоксии, длительность предсудорожного периода, состояние больного между приступами, наличие специфических и неспецифических осложнений, характерных гематологических изменений [4].

Результаты и их обсуждение

По возрасту пациенты распределились следующим образом: дети первых 6 месяцев составили 41% ($n = 81$), второго полугодия жизни — 24% ($n = 48$), дети от 1 года до 3-х лет — 35% ($n = 70$). Среди госпитализированных детей мальчики составили 51% ($n = 102$), девочки — 49% ($n = 97$).

По степени тяжести больные распределились следующим образом: тяжелые формы отмечались в 19% ($n = 38$), преимущественно у детей первых трех месяцев жизни, среднетяжелые в 81% ($n = 161$) случаев, легкие формы отсутствовали.

В 90% ($n = 180$) случаев вакцинация против коклюша отсутствовала, что было обусловлено рядом причин: возрастом (дети, не достигшие 3-х месяцев составили 20% ($n = 40$), медицинскими отводами от профилактических прививок — 10,5% ($n = 21$) случаев, отказом родителей — 60% ($n = 119$). Незавершенный комплекс прививок (1 вакцинация Пентаксим и Инфанрикс гекса по 5% ($n = 9$) и 0,5% ($n = 1$) соответственно, V1 АКДС в 1% ($n = 2$). Две дозы Пентаксим получил 1% ($n = 2$), а среди завершивших и получивших полный курс из 4-х вакцин — 0,5% ($n = 1$). Данные о вакцинации неизвестны у 2% ($n = 4$) обследованных.

Источниками инфекции для госпитализированных пациентов первых трех лет жизни чаще являлись старшие дети в семье (братья и сестры) — 40% ($n = 79$), родители в 16% ($n = 33$), родственники — 9% ($n = 18$). Источник неизвестен у 35% ($n = 69$) больных.

Длительность предсудорожного периода у большинства пациентов составила 4—6 дней — 47% ($n = 94$), 7—10 дней — 36% ($n = 71$), 10—14 дней — 5% ($n = 10$), 1—3 дня — 12% ($n = 24$).

По срокам госпитализации среди детей первых трех лет жизни, больных коклюшем: на I неделе судорожного периода кашля поступило 60% ($n = 120$), на II — 29%

($n = 57$), на III неделе — 6% ($n = 12$), на IV и V неделях по 3% ($n = 6$) и 2% ($n = 4$) соответственно.

Максимальная частота приступов кашля регистрировалась на I неделе судорожного периода до 42 в сутки, на II неделе — до 30, с последующим уменьшением к IV—V неделе.

Приступы кашля у госпитализированных пациентов сопровождалась в 68% ($n = 135$) гиперемией лица, у 29% ($n = 57$) цианозом носогубного треугольника, слезотечением — 20% ($n = 41$). Рвота и срыгивания отмечались в 38% ($n = 76$), высовывания языка у 4,5% ($n = 9$).

Осложнения основного заболевания регистрировались в виде пневмонии и обструктивного бронхита в 9% ($n = 18$) и 20% ($n = 40$) соответственно. Нарушения ритма дыхания в виде задержек или остановок в 29% ($n = 57$). Бронхиолит выявлялся преимущественно у детей первого года жизни в 2,5% ($n = 5$).

Из сопутствующей патологии у госпитализированных пациентов была выявлена: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) — 45% ($n = 90$); перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) — 13% ($n = 26$); острый гастроэнтерит — 6,5% ($n = 13$), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) врожденная в 1% ($n = 2$), приобретенная — 2% ($n = 4$), инфекция мочевыводящих путей (ИМПВ) — 3,5% ($n = 7$).

В данном ретроспективном анализе летальных исходов не отмечалось.

В 79% ($n = 158$) диагноз коклюш подтвержден методом ПЦР. Положительный результат ПЦР и наличие роста *B. pertussis* в 4% ($n = 8$). Методом ПЦР и серологической диагностики (реакция агглютинации) в 1% ($n = 2$). На основании клинико-anamnestических данных диагноз выставлен в 6,5% ($n = 13$).

В гемограмме госпитализированных пациентов отмечалось сочетание лейкоцитоза — 94% ($n = 187$) с лимфоцитозом — 90% ($n = 179$), СОЭ в пределах нормы в 81% ($n = 161$), тромбоцитоз — 78% ($n = 155$).

Все больные получали комплексную терапию в зависимости от сроков поступления в стационар, возраста, тяжести состояния и наличия осложнений: антибактериальную (макролиды, цефалоспорины III поколения), патогенетическую и симптоматическую с положительным терапевтическим эффектом. Пятеро детей (первых 2-х мес. жизни) получали интенсивную терапию в отделении реанимации в связи с тяжестью течения заболевания и сопутствующим неблагоприятным преморбидным фоном.

Заключение

Среди госпитализированных в стационар детей первых трех лет жизни доминировали пациенты первых 6 месяцев. Иммунизация против коклюша практически во всех случаях отсутствовала. Источником инфекции являлись старшие дети в семье и родители.

Большинство детей (89%) поступило в стационар на поздних сроках (в конце I — начале II недели периода судорожного кашля). Заболевание протекало в средней степени тяжести в 81% случаев. Тяжелые формы отмечались преимущественно у детей первых трех месяцев жизни.

Коклюш имел характерную клиническую картину. У детей первого года жизни отмечались более выраженные проявления гипоксии во время приступов кашля. Нарушение ритма дыхания отмечалось преимущественно у детей первых трех месяцев жизни. Из осложнений чаще регистрировался обструктивный бронхит, пневмония — в 9% случаев, острый бронхолит (2,5%) преимущественно у детей первых 6 месяцев жизни. Из сопутствующей патологии чаще выявлялись ОРВИ.

В большинстве случаев диагноз подтверждался методом ПЦР. Гемограмма больных характеризовалась

классическим сочетанием лейкоцитоза, лимфоцитоза, нормальным значением СОЭ, тромбоцитозом. Все больные получали комплексную терапию с положительным терапевтическим эффектом.

Сохранение высоких показателей заболеваемости детского населения и тяжесть течения у детей раннего возраста обуславливает необходимость достижения высокого процента охвата детского населения специфической профилактикой. Своевременная иммунопрофилактика снижает риск возможного заражения и тяжесть течения коклюша.

Список литературы:

- Poeta M., Moracas C. et al. Pertussis outbreak in neonates and young infants across Italy, January to May 2024: implications for vaccination strategy. *Eurosurveillance*. 2024 Jun; 29(23):2400301. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.23.2400301.
- World Health Organization (WHO). «Число новых случаев коклюша» (Electronic resource). URL: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_325-2071-number-of-new-pertussis-cases/#id=19256&full-Graph=true (дата доступа: 19.06.2024).
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024:196-199.
- Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Чернышова Ю.Ю. и др. 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
- Богвилене Я.А., Мартынова Г.П., Евреимова С.В. и др. Коклюш у детей: клинико-эпидемиологические особенности, возможности вакцинопрофилактики на современном этапе. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021; 20(6):56–62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-56-62>
- Краснова Е.И., Карпович Г.С., Васюнин А.В. и др. Факторы риска осложненного течения коклюша и методы их коррекции на амбулаторном этапе с учетом современных тенденций специфической иммунизации. *Лечащий врач*. 2020; 6:23-28. DOI: 10.26295/OS.2020.90.33.004
- Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Скрипченко Н.В. и др. Руководство по педиатрии Т.8. Инфекционные болезни детского возраста. СПб: СПбГПМУ, 2022:179–187.
- Никольская М.В., Курмаева Д.Ю., Солдаткина А.Е., Тимофеев Д.М. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у госпитализированных детей. *Вестник Пензенского государственного университета*. 2019; 4(28):61–64.
- Под ред. проф. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей: учебник для студентов медицинских вузов. 5-е изд., испр. и доп. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2023:131–141.
- Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М. 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
- Пименова А.С., Борисова А.Б., Гадуа Н.Т. и др. Применение метода ПЦР для видовой идентификации возбудителя коклюша в Российской Федерации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(1):52–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-52-58>
- 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. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-21-25
- Лиопо Т.В., Матиевская Н.В., Островская О.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017; 6(4):430–439. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104
- Lauria A.M., Zabbo C.P. Pertussis. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. дата доступа: 17.05.2024.
- Бабаченко И.В., Тян Н.С., Нестерова Ю.В. Коклюш и коклюшеподобный синдром у детей первого года жизни. *Детские инфекции*. 2021; 20(4):53–59. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-53-59

References:

- Poeta M., Moracas C. et al. Pertussis outbreak in neonates and young infants across Italy, January to May 2024: implications for vaccination strategy. *Eurosurveillance*. 2024 Jun; 29(23):2400301. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.23.2400301.
- World Health Organization (WHO). «Number of new pertussis cases» (Electronic resource). URL: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_325-2071-number-of-new-pertussis-cases/#id=19256&full-Graph=true (дата доступа: 19.06.2024).
- On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. M: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024:196–199. (in Russ.)
- Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu. et al. Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylactics. *Journal of Infectology*. 2019; 11(2):88–96. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96. (in Russ.)
- Bogvilene Y.A., Martynova G.P., Evreimova S.V. et al. Whooping cough in children: clinical and epidemiological features, possibilities of vaccine prevention at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021; 20(6):56–62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-56-62>. (in Russ.)
- Krasnova E.I., Karpovich G.S., Vasyunin A.V. et al. Risk factors for the complicated course of whooping cough and methods for their correction at the outpatient stage, taking into account current trends in specific immunization. *Lechashchiy Vrach*. 2020; 6:23–28. DOI: 10.26295/OS.2020.90.33.004. (in Russ.)
- Ivanov D.O., Timchenko V.N., Skripchenko N.V. et al. Guide to Pediatrics T.8. Infectious diseases of childhood. St. Petersburg: SPbGPMU, 2022:179–187.
- Nikolskaya M.V., Kurmaeva D.Yu., Soldatkina A.E., Timofeev D.M. Clinical and epidemiological features of whooping cough in hospitalized children. *Bulletin of the Penza State University*. 2019; 4(28):61–64. (in Russ.)
- Ed. prof. Timchenko V.N. Infectious diseases in children: a textbook for students of medical universities. 5th ed., rev. and additional. St. Petersburg: SpetsLit, 2023:131–141.
- Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M. et al. Clinical and immunological features of the combined course of whooping cough and rhinovirus infection in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(5):82–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87 (in Russ.)
- Pimenova A.S., Borisova A.B., Gadua N.T. et al. Application of the PCR method for species identification of the causative agent of whooping cough in the Russian Federation. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021; 66(1):52–58. DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-52-58. (in Russ.)
- Khokhlova E.N., Dracheva N.A., Grishakova T.V. Features of whooping cough in the Kursk region according to the infectious diseases hospital. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(1):21–25. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-1-21-25. (in Russ.)
- Liopo T.V., Matievskaya N.V., Ostrovskaya O.V. Clinical and laboratory features of whooping cough in children of different age groups. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2017; 6(4):430–439. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104. (in Russ.)
- Lauria A.M., Zabbo C.P. Pertussis. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Babachenko I.V., Tyan N.S., Nesterova U.V. Whooping cough and whooping cough-like syndrome in children of the first year of life. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(4):53–59. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-53-59. (in Russ.)

Статья поступила 25.05.24

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

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

Клинико-эпидемиологическая характеристика завозных кишечных инфекций у детей

Пылаева Е. Ю.^{1,2}, Зверева Н. Н.¹, Еровиченков А. А.³, Пылаева С. К.³, Артамонова Е. А.³, Пшеничная Н. Ю.^{4,5}, Демкина А. М.¹, Солодовникова О. Н.², Хлыпков Ю. Н.², Дягилева А. Ю.², Нурпейсова А. Х.², Берестовская А. Ю.², Шамшева О. В.¹, Проценко Д. Н.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗ г. Москвы», Москва, Россия

³ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия

⁴ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

С начала XXI века в мире растет количество международных поездок. В России расширяется выездной и внутренний туризм. Во время поездки существуют различного рода риски для здоровья путешественника, особенно для детей. К таким рискам относятся инфекционные болезни, среди которых у детей на первом месте стоят кишечные инфекции. В связи с этим актуально изучение особенностей эпидемиологии и клинического течения кишечных инфекций в детском возрасте у пациентов, вернувшихся из путешествия. **Цель** — анализ клинико-эпидемиологических характеристик завозных кишечных инфекций у детей, выезжавших в другие страны, а также вернувшихся из регионов России. **Материалы и методы.** Одноцентровое проспективное исследование с помощью анкетирования и клинического наблюдения проводилось с июня по сентябрь 2022 г в детском инфекционном стационаре ММКЦ «Коммунарка». Проведен анализ данных 128 путешественников, заболевших во время или после поездки, госпитализированных в ММКЦ «Коммунарка». Выделены 2 группы пациентов — выезжавшие по России и в другие страны. Проанализированы клинические и эпидемиологические особенности их заболеваний, вакцинальный статус. **Результаты.** Возраст анализируемых детей варьировал от 1 месяца до 17 лет, распределение по полу было равномерным. Среди регионов выезда чаще всего встречались Краснодарский край и Средиземноморское побережье Турции. Различий по продолжительности поездки не было, медиана составила 10 дней. В группе путешествующих по России основной целью было посещение родственников и друзей, при этом туристы проживали преимущественно в частном секторе. В случае выезда за рубеж преобладающей целью был туризм с проживанием в отеле или частном секторе в равных долях. Завозные кишечные инфекции чаще всего протекали с симптоматикой гастроэнтерита, оценивались по CDS в 5 баллов, в этиологической структуре преобладал ротавирус.

Ключевые слова: завозные, кишечные инфекции, дети, путешествия, инфекционные болезни, вакцинация, медицина путешествий

Clinical and epidemiological characteristics of imported intestinal infections in children

Pylyayeva E. Yu.^{1,2}, Zvereva N. N.¹, Erovichenkov A. A.³, Pylyayeva S. K.³, Artamonova E. A.³, Pshenichnaya N. Yu.^{4,5}, Demkina A. M.¹, Solodovnikova O. N.², Khlypovka Y. N.², Dyagileva A. Y.², Nurpeysova A. Kh.², Berestovskaia A. U.², Shamsheva O. V.¹, Protsenko D. N.^{1,2}

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

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow Healthcare department, Russia,

³Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia,

⁴Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

⁵Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirov, Moscow, Moscow Russia

Since the beginning of the 21st century, the number of international trips has been increasing in the world. Outbound and domestic tourism is expanding in Russia. During a trip, there are various types of health risks for the traveler, especially for children. These risks include infectious diseases, among which in children intestinal infections come first. That is why this research is important for studying the epidemiology and clinical processes of intestinal infections in childhood in patients returning from travel. **The goal** is to analyze the clinical and epidemiological characteristics of imported intestinal infections in children who traveled to other countries and in children who returned from Russian regions. **Materials and methods.** A single-center prospective study using questionnaires and clinical observation was conducted from June to September 2022 in the children's infectious diseases hospital of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» (MMCC «Kommunarka»). An analysis of the data of 128 travelers who fell ill during or after travel and were admitted to the MMCC «Kommunarka» was carried out. 2 groups were identified — those who traveled to the regions of Russia or other countries. The clinical and epidemiological features of children's disease cases and their vaccination status were analyzed. **Results.** The children's ages ranged from 1 month to 17 years, and the gender distribution was even. Among the regions of departure, the Krasnodar Territory and Mediterranean coast of Turkey were the most common. There were no differences in travel duration, with a median of 10 days. In the group of people who traveled across Russia, the leading purpose was to visit friends and relatives, while tourists stayed mainly in the private sector. In the case of traveling abroad, the prevailing purpose was tourism, with equal proportions staying in a hotel or private sector. Imported intestinal infections most often occurred with symptoms of gastroenteritis, were assessed by CDS at 5 points, and rotavirus predominated in the etiological structure.

Keywords: imported, intestinal infections, children, travel, infectious diseases, vaccination, travel medicine

Для цитирования: Пылаева Е.Ю., Зверева Н.Н., Еровиченков А.А., Пылаева С.К., Артамонова Е.А., Пшеничная Н.Ю., Демкина А.М., Солодовникова О.Н., Хлыпков Ю.Н., Дягилева А.Ю., Нурпейсова А.Х., Берестовская А.Ю., Шамшева О.В., Проценко Д.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика завозных кишечных инфекций у детей. Детские инфекции. 2024; 23(3):19-25. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-19-25

For citation: Pylyayeva E.Yu., Zvereva N.N., Erovichenkov A.A., Pylyayeva S.K., Artamonova E.A., Pshenichnaya N.Yu., Demkina A.M., Solodovnikova O.N., Khlypovka Y.N., Dyagileva A.Y., Nurpeysova A.Kh., Berestovskaia A.U., Shamsheva O.V., Protsenko D.N. Clinical and epidemiological characteristics of imported intestinal infections in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):19-25. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-19-25

Информация об авторах:

Пылаева Екатерина Юрьевна (Pylaeva E.), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-педиатр боксированного отделения детского инфекционного стационара ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы; travelmedicine@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4142-0998>
 Зверева Надежда Николаевна (Zvereva N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; zvereva_nadezhda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>
 Еровиченков Александр Анатольевич (Erovichenkov A.), д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН», alexerov1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>
 Пылаева София Константиновна (Pylaeva S.), младший научный сотрудник клинического отдела ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»; pylaevava@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4106-0184>
 Артамонова Евгения Алексеевна (Artamonova E.), младший научный сотрудник клинического отдела ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»; e.artamoon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1496-0478>
 Пшеничная Наталья Юрьевна (Pshenichnaya N.), д.м.н., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»; профессор кафедры инфекционных болезней ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва; pshenichnaya@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>
 Демкина Александра Михайловна (Demkina A.), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, sasha.deomkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2137-2749>
 Солодовникова Ольга Николаевна (Solodovnikova O.), к.м.н., заместитель главного врача по инфекции ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы; docsolodovnikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2792-4903>
 Хлыповка Юлия Николаевна (Khlypovka Y.), к.м.н., заведующая боксированным отделением детского инфекционного стационара ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы; yu.khlypovka@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4821-676X>
 Дягилева Анастасия Юрьевна (Dyagileva A.), заведующая приемным отделением детского инфекционного стационара ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы; dr.dyagileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7646-8078>
 Нурпейсова Алия Хаиргельдыновна (Nurpeysova A.), заведующая детским инфекционным отделением детского инфекционного стационара ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы; aliya_n2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3081-4366>
 Берестовская Анастасия Юрьевна (Berestovskaya A.), заведующая клинико-диагностической лабораторией ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы; berestovskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4267-1745>
 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>
 Проценко Денис Николаевич (Protsenko D.), д.м.н., директор ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

В 2022 году количество международных поездок выросло до 969 миллионов выездов в год [1]. Диарею путешественников можно рассматривать как самую распространенную проблему среди туристов всех стран, поскольку она регистрируется у 30–70% путешествующих [2, 3, 4]. Некоторые зарубежные источники указывают на преобладающую роль бактериальных инфекций в этиологии завозных кишечных инфекций (энтеропатогенные *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp.* и *Salmonella spp.*), однако отмечают, что с развитием ПЦР-диагностики количество вирусных острых кишечных инфекций (ОКИ) предполагается значимо выше [2, 4, 5, 6]. Вирусные диареи чаще обусловлены такими агентами как Rotavirus, Norovirus, Astrovirus [4, 7, 8]. При этом в связи с внедрением вакцинации от ротавирусной инфекции отмечается лидирующая роль норовируса [8]. Ротавирусная инфекция является основной причиной тяжелой диареи у детей в возрасте до 5 лет в странах, где не применяется массовая вакцинация против этого вируса [9, 10]. По данным отечественных авторов, у детей раннего возраста риск развития летального исхода вследствие острых кишечных инфекций и их осложнений обратно пропорционален возрасту, при этом в большинстве случаев летальный исход происходит на фоне благополучного анамнеза. Распространенными осложнениями ОКИ у детей являются инфекционно-токсический и гиповолемический шок, гемолитико-уремический синдром, сепсис [11].

Дети относятся к группе риска по развитию инфекционных заболеваний во время путешествия ввиду наличия у них возрастных ограничений в применении некоторых лекарственных препаратов и вакцин, особенностей иммунитета, отсутствия гигиенических навыков у де-

тей младшего возраста [12–17]. Во многих странах проводится мониторинг инфекционных заболеваний, возникших во время или после поездки у детей и взрослых, где было показано, что диарея путешественников у детей является одной из главных причин обращения за медицинской помощью [17].

Эпидемиологически опасным для российских детей-путешественников может быть не только внешний, но и внутренний туризм в пределах Российской Федерации с учетом протяженности территории и наличия нескольких климатических зон, включая субтропики, а также территорий с риском заражения холерой [18]. В связи с этим представляется актуальным мониторинг перемещения лиц, имеющих клиническое проявления кишечных инфекций.

Все вышесказанное определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования — анализ клинико-эпидемиологических особенностей завозных кишечных инфекций у детей в г. Москве.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование на базе Московского Многопрофильного Клинического Центра «Коммунарка» Департамента Здравоохранения г. Москвы».

Под нашим наблюдением находилось 128 детей с кишечной инфекцией, поступивших в ММКЦ «Коммунарка ДЗМ» с июня по сентябрь 2022 г. Основную группу составили пациенты, путешествовавшие по регионам РФ (n = 95), в группу сравнения вошли пациенты, выезжавшие за рубеж (n = 34). Критериями включения в исследование являлись: госпитализация ребенка в ММКЦ «Коммунарка»; наличие кишечной инфекции в

заключительном диагнозе; заболевание, возникшее в течение 5 дней от даты выезда из региона пребывания; посещение зарубежных стран или регионов России (кроме Москвы и Московской области).

Методы исследования включали опрос пациентов (сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, прививочного и эпидемиологического анамнеза), клинический осмотр, анкетирование, работу с медицинской документацией. Использовалась единая форма анкеты, включающая возрастные и гендерные данные, даты поездки, страны и регионы посещения, причины поездки, способ организации путешествия, проживание во время поездки, посещение природных парков, вакцинальный статус. Верификация этиологии заболеваний проводи-

лась с помощью метода ПЦР кала на острые кишечные инфекции, посева кала на кишечную группу, серологических методов исследования. Данное исследование является частью диссертационного исследования на соискание степени кандидата наук и одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №220 от 27.06.2022 г.).

Статистическую обработку проводили с помощью программ MS Excel и IBM SPSS Statistics 26.0. При расчете средних показателей оценку распределения проводили при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Рассчитывали 95% доверительные интервалы для долей на основе bootstrap. Непараметрические критерии анализировали с использованием

Таблица 1. Характеристика выборки с разделением на две группы: путешествующих в РФ и за рубеж детей
Table 1. Characteristics of the children with the division into two groups: those traveled across Russia and those traveled abroad

Характеристика/ Characteristics	Всего/ Total n = 128	Выезжавшие по России/ Traveled across Russia n = 94	Выезжавшие за рубеж/ Traveled abroad n = 34	Значимость различий (χ^2), Statistical significance (χ^2), p
Пол, мальчики, n (% , 95% ДИ)	73 (57,0; 48,0–65,5)	53 (56,4; 45,8–66,2)	20 (58,8; 40,9–75,7)	p > 0,05
Возраст, месяц, Ме	30,5 [17,25; 57,75]	31,5 [16,75; 59,75]	28,5 [17,25; 57,25]	–
Койко-день, Ме	3 [3; 4]	3 [3;4]	3 [2,75; 4]	–
Продолжительность поездки, дни, Ме*	10 [7; 14]	10 [7;14]	10 [8;14]	–
Цель поездки – туризм, n (% , 95% ДИ)	65 (50,8; 41,7–59,3)	44 (46,8; 36,7–56,4)	21 (61,8; 44,1–78,8)	p > 0,05
Цель поездки – посещение друзей и родственников, n (% , 95% ДИ)	63 (49,2; 40,7–58,3)	50 (53,2; 43,6–63,3)	13 (38,2; 21,2–55,9)	p > 0,05
Организация путешествия самостоятельная, n (% , 95% ДИ)	110 (85,9; 78,9–92,0)	90 (95,7; 91,4–99,0)	20 (58,8; 41,2–75,0)	p = 0,001 точный критерий Фишера
Организация путешествия с помощью турфирмы, n (% , 95% ДИ)	18 (14,1; 8,0–21,1)	4 (4,3; 1,0–8,6)	14 (41,2; 25,0–58,8)	p = 0,001 точный критерий Фишера
Проживание в отеле, n (% , 95% ДИ)	36(28,1; 20,3–36,6)	19 (20,2; 12,1–29,2)	17 (50; 32,1–67,7)	p = 0,001
Проживание в частном секторе, n (% , 95% ДИ)	91 (71,1; 62,8–78,9)	74 (78,7; 70,3–87,0)	17 (50; 32,3–67,9)	p = 0,001
Проживание иное, n (% , 95% ДИ)	1 (0,8; 0–2,5)	1 (1,1; 0–3,4)	0	–
Контакт с ОКИ в анамнезе, n (% , 95% ДИ)	49 (38,3; 29,9–47,4)	42 (44,2; 33,7–54,8)	7 (20,6; 7,2–36,0)	p = 0,013
Контакт с пресной и морской водой, n (% , 95% ДИ)	94 (73,4; 66,2–80,3)	69 (73,4; 63,3–82,0)	25 (73,5; 59,0–88,0)	p > 0,05
Употребление небезопасных** пищевых продуктов, n (% , 95% ДИ)	81 (63,3; 54,5–71,9)	54 (57,4; 46,6–67,3)	27 (79,4; 65,9–92,3)	p = 0,023
Документальные данные о вакцинации отсутствуют, n (% , 95% ДИ)	72 (56,3; 48,1–64,5)	54 (57,4; 47,7–68,0)	18 (52,9; 35,5–70,8)	p > 0,05
Привит, n (% , 95% ДИ)	28 (21,9; 14,9–29,2)	18 (19,1; 11,3–28,0)	10 (29,4; 14,7–45,0)	p > 0,05
Привит не полностью, n (% , 95% ДИ)	13 (10,2; 5,0–16,2)	11 (11,7; 5,6–18,9)	2 (5,9; 0–14,3)	–
Не привит, n (% , 95% ДИ)	15 (11,7; 6,2–17,5)	11 (11,7; 5,7–19,0)	4 (11,8; 2,8–23,5)	–

* продолжительность поездки считалась только для тех, кто постоянно проживает в Москве и Московской области, n = 116 (85 человек, выезжавших по России и 31 человек, выезжавший за рубеж)

** некипяченая вода, напитки со льдом, молоко и кисломолочная продукция, сырые овощи или фрукты, нарезанные до их приобретения, ягоды, термически не обработанные мясо и рыба (суши)

четырёхпольных таблиц (критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера). Статистически значимыми считались р-значения менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

Из 128 детей-путешественников, включенных в исследование, мальчиков было 73 (57,0%), девочек — 55 (43,0%). Медиана возраста составила 2 года 7 месяцев. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу, среднему койко-дню.

Путешествующих по России детей, вернувшихся в Москву с явлениями острой кишечной инфекции, было больше ($n = 94$, 73,4%), чем выезжавших в другие страны ($n = 34$, 26,6%). Большая часть путешественников по России отдала предпочтение размещению в частном секторе (78,7%), при выезде за рубеж и в частном секторе, и в отелях останавливалось 50% туристов. По целям поездки по России одинаково часто были туризм (46,8%) и посещение друзей и родственников (53,2%) (табл. 1). По сравнению с поездками с целью туризма, поездки с целью посещения друзей и родственников создают более высокий риск заражения местными заболеваниями, поскольку выезжающие чаще остаются в сельской местности в местах с ограниченными ресурсами, меньше осведомлены о медицинских услугах или не пользуются ими, имеют более длительные периоды посещения, с меньшей вероятностью соблюдают меры предосторожности [2, 19].

При планировании поездки за рубеж основной целью был туризм (61,8%). В обеих группах средняя продолжительность поездки составила 10 дней ($Me = 10$). Исследование, проведенное в Испании в сети клиник медицины путешествий, показало, что независимыми факторами риска возникновения желудочно-кишечных симптомов у детей-путешественников были: посещение друзей и родственников ($P = 0,03$), продолжи-

тельность путешествия ($P = 0,008$), бактериальная причина кишечной инфекции ($P < 0,001$) [20].

При анализе географии путешествий по России установлено, что в группе детей, отдохнувших в регионах РФ, ведущими были Южный федеральный округ и Краснодарский край, откуда с ОКИ вернулось 48 (51,1%) и 45 (47,8%) детей соответственно, при этом среди пациентов, отдохнувших в Краснодарском крае, больше половины (57,8%) были из г. Сочи. По данным Федеральной службы государственной статистики, именно Краснодарский край в 2022 году был одним из самых популярных направлений у российских туристов [21]. Среди пациентов, побывавших в Северо-Кавказском федеральном округе (25,3%, $n = 24$), большая часть (83,3%, $n = 20$) вернулась из республики Дагестан (рис. 1).

География зарубежных путешествий российских туристов с детьми была преимущественно представлена Турцией (38,2%, $n = 13$), Абхазией (23,5%, $n = 8$), Таджикистаном (14,7%, $n = 5$), Киргизией (11,8%, $n = 4$), Азербайджаном (5,9%, $n = 2$), Грузией (2,9%, $n = 1$) и Арменией (2,9%, $n = 1$). Полученные нами данные подтверждаются данными Федеральной службы государственной статистики, согласно которым в 2022 году россиянами было совершено 22,5 миллионов туристских поездок за границу, 45% из которых пришлось на Абхазию и Турцию [21].

При уточнении эпидемиологического анамнеза выявлено, что в 38,3% случаев отмечалось наличие во время поездки контакта с людьми с признаками кишечной инфекции. На купание в море, бассейне, реке указало 73,4% опрошенных. Употребляли некипяченую воду, напитки со льдом, молоко и кисломолочную продукцию, плохо промытые овощи или фрукты, в т.ч. нарезанные до их приобретения, ягоды, термически не обработанные мясо и рыбу (суши) 63,3% человек. Значимо чаще на контакт с больными ОКИ указывали семьи,



Рисунок 1. География путешествий детей по России, $n = 94$
Figure 1. Geography of children's travel across Russia, $n = 94$

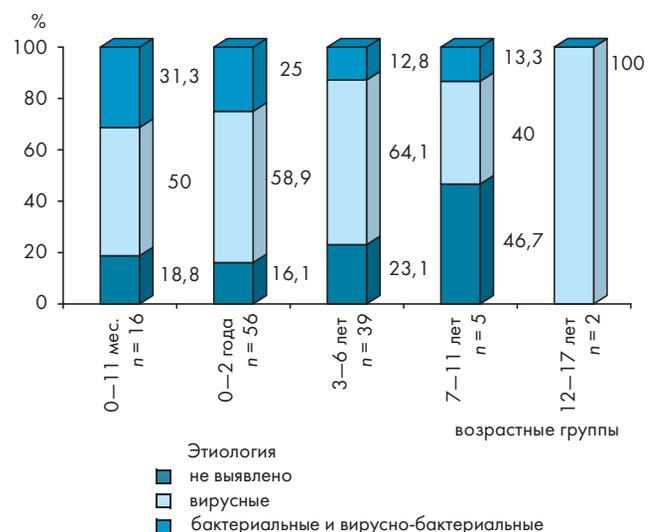


Рисунок 2. Этиологическая структура завозных кишечных инфекций с ранжированием по возрастным группам
Figure 2. Etiological structure of imported intestinal infections with ranking by age groups

Таблица 2. Общее количество выявленных этиологических агентов
Table 2. The total number of identified etiological agents

Этиологический агент/ Etiological agent	Всего/Total n (%; 95% ДИ)	Выезжавшие по России/ Traveled across Russia/ n (%; 95% ДИ)	Выезжавшие за рубеж/ Traveled abroad/ n (%; 95% ДИ)	Значимость различий (χ^2)/Statistical significance (χ^2), p
Rotavirus grA	55 (43,0; 33,9–51,9)	44 (46,8; 36,8–57,1)	11 (32,4; 17,6–48,5)	p > 0,05
Norovirus G2	32 (25,0; 17,5–32,5)	24 (25,3; 16,0–34,4)	8 (23,5; 9,5–39,3)	p > 0,05
Enterovirus	13 (10,2; 5,6–15,7)	12 (12,8; 6,5–20,2)	1 (2,9; 0–9,1)	p > 0,05
Astrovirus	18 (14,1; 8,2–20,1)	16 (17,0; 10,1–25,0)	2 (5,9; 0–14,7)	p > 0,05
Campylobacter spp.	10 (7,8; 3,4–13,1)	7 (7,4; 2,2–12,2)	3 (8,8; 0–19,4)	—
Adenovirus	4 (3,1; 0,7–6,6)	3 (3,2; 0–6,9)	1 (2,9; 0–9,7)	—
Salmonella spp.	7 (5,5; 1,7–9,6)	6 (6,4; 2,0–11,6)	1 (2,9; 0–9,7)	—
Shigella spp.	7 (5,5; 1,7–9,6)	5 (5,3; 1,1–10,0)	2 (5,9; 0–15,1)	—
Clostridium difficile	6 (4,7; 1,5–8,7)	4 (4,3; 0,9–8,8)	2 (5,9; 0–15,1)	—
Citrobacter freundii	1 (0,8; 0–2,5)	1 (1,1; 0–3,4)	0	—
Yersinia enterocolitica	1 (0,8; 0–2,6)	1 (1,1; 0–3,6)	0	—

путешествовавшие по России (44,2%), на употребление небезопасных пищевых продуктов — путешествовавшие за рубежом (79,4%). Зарубежные руководства по диагностике и лечению инфекционных диарей позволяют предполагать этиологию заболевания в зависимости от особенностей эпидемиологического анамнеза [22].

При изучении вакцинального статуса детей-путешественников выяснилось, что точные данные о проведенной вакцинации отсутствовали в 56,3% случаев, привиты по возрасту были 21,9%, привиты некоторыми вакцинами согласно Национальному календарю профилактических прививок — 10,2%, не привиты — 11,7% детей. Несмотря на выезд в эндемичные по брюшному тифу регионы, никто из детей, посещавших Таджикистан, Киргизию, Турцию, от данной инфекции привит не был (таблица 1). В то же время в России периодически регистрируются завозные случаи брюшного тифа у детей [13, 16, 23].

В пределах генеральной выборки, ранжированной по возрастным группам, ведущей причиной ОКИ у детей-путешественников вне зависимости от возраста были вирусы: 61,7% у вернувшихся из поездки по России, 47,1% у вернувшихся из путешествия в другие страны. В группе детей 12–17 лет завозные кишечные инфекции в 100% случаев имели вирусную этиологию. В группе детей 1–2 лет вирусные кишечные инфекции встречались чаще (n = 33; 58,9%), чем в группе детей 7–11 лет (n = 6; 40,0%, p = 0,025), по сравнению с бактериальными инфекциями (рис. 2).

Несмотря на то, что в России зарегистрированы поливалентные живые ротавирусные вакцины с высокой профилактической эффективностью [9, 10, 24], в этиологической структуре ОКИ в обеих группах лидировал ротавирус: 46,8% в группе сравнения и 32,4% в исследуемой группе (табл. 2). Все дети с верифицированной ротавирусной инфекцией (со слов их законных предста-

вителей) от ротавирусной инфекции привиты не были. По данным Роспотребнадзора, в 2022 году в РФ почти половина случаев ОКИ установленной этиологии (49%) пришлось на ротавирусную инфекцию [25].

ОКИ бактериальной этиологии, в том числе в виде микст-инфекций, выявлены у 22,3% детей, побывавших в регионах РФ, и у 20,6% пациентов, вернувшихся из других стран. Не установлена этиология кишечной инфекции в 16,0% и 32,4% случаев соответственно. Этиологически чаще диагноз был верифицирован у детей, вернувшихся из регионов РФ (84%), чем из других стран (67,6%, p < 0,05) (рис. 3).

Значимых различий у вернувшихся из регионов РФ и других стран по топике поражения желудочно-кишечного тракта не наблюдалось: завозные кишечные инфекции чаще протекали с симптоматикой гастроэнтерита (70,3%), реже встречались энтероколиты (10,2%), энте-

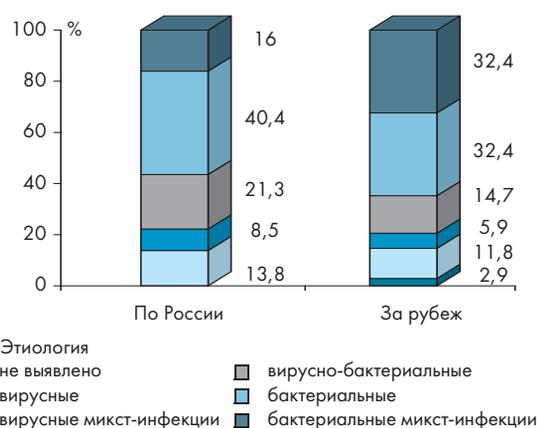


Рисунок 3. Этиологическая структура завозных кишечных инфекций у детей, выезжавших по России и за рубеж
Figure 3. Etiological structure of imported intestinal infections in children traveled across Russia and abroad

риты (9,4%), гастриты (4,7%), гастроэнтероколиты (5,5%). Медиана оценки по CDS в обеих группах составила 5 баллов (4; 5). Отсутствие значимых различий в этиологии и клинике завозных ОКИ у детей, вернувшихся из регионов России и из-за рубежа, может быть связано с географией путешествий, которая была ограничена одним материком и не выходила за пределы субтропического пояса.

Выводы

- Среди детей-путешественников с кишечной инфекцией, поступивших в ММКЦ «Коммунарка ДЗМ» с июня по сентябрь 2022 г., большинство составили пациенты, путешествовавшие по регионам РФ (73,4%), меньше — выезжавшие за рубеж (26,6%).
- Основной целью поездки по России было посещение родственников или друзей (53,2%) при проживании в частном секторе (78,7%). Среди выезжавших за рубеж ведущей целью был туризм (61,8%), при этом кишечные инфекции у детей регистрировались как у проживавших в отеле (50%), так и в частном секторе (50%).

Список литературы:

1. World Tourism Organization (2023), International Tourism Highlights, 2023 Edition — The impact of COVID-19 on tourism (2020–2022), October 2023, UNWTO, Madrid, DOI: <https://doi.org/10.18111/9789284424986>.
2. Ashkenazi S, Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr; 34:101503. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.101503. Epub 2019 Oct 22.
3. Sanders J.W., Riddle M.S., Taylor D.N., et al. Epidemiology of Travelers' Diarrhea. *Travel Medicine: Fourth Edition.* Elsevier Inc. 2019:187–198.
4. Connor B.A.: Travelers' diarrhea. Yellow Book: Health Information for International Travel. 2020. CDC website, URL: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea> (date of request: 14.03.2024).
5. Libman, M.. Summary of the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) Statement on Travellers' Diarrhea. *Canada communicable disease report=Releve des maladies transmissibles au Canada.* 2015; 41(11):272–284. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v41i11a03>.
6. Pouletty M, De Pontual L, Lopez M, Morin L, Poilane I, Pham LL, Carbonnelle E, Titomanlio L, Faye A, Bonacorsi S. Multiplex PCR reveals a high prevalence of multiple pathogens in traveller's diarrhoea in children. *Arch Dis Child.* 2019 Feb; 104(2):141–146. doi: 10.1136/archdischild-2017-314327.
7. Chong CH, McCaskill ME, Britton PN. Pediatric travelers presenting to an Australian emergency department (2014–2015): a retrospective cross-sectional analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2018; pii: S1477-8939(18)30391–0. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.11.001.
8. Beckmann C, Heininger U, Marti H, Hirsch HH. Gastrointestinal pathogens detected by multiplex nucleic acid amplification testing in stools of pediatric patients and patients returning from the tropics. *Infection.* 2014 Dec; 42(6):961–70. doi: 10.1007/s15010-014-0656-7.
9. Rotavirus vaccines: WHO position paper — July 2021. *Weekly Epidemiological Record,* 96 (28):301–219. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9628> (date of request: 14.03.2024).
10. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006–19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Sep; 8(9):e1195–e1202. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30262-X.
11. Подколзин А.Т., Кожухметова Т.А., Кясова Д.Х., Далелова З.Х., и др. Ассоциация возбудителей инфекционных диарей с летальными исходами у детей дошкольного возраста. *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11(4): 752–762. doi: 10.15789/2220-7619-ARB-1515
12. WHO. International Travel and Health: Chapter 6. Vaccine-preventable diseases and vaccines. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/international-travel-and-health-chapter-6-vaccine-preventable-diseases-and-vaccines> (date of request: 01.12.2023)

■ Большинство детей с кишечной инфекцией прибыли из Турции (38,2%) и Абхазии (23,5%). Среди детей, путешествовавших по России, кишечные инфекции регистрировались чаще у вернувшихся из Южного (51,1%) и Северо-Кавказского (25,3%) федеральных округов.

■ В эпидемиологическом анамнезе у детей с ОКИ в 73,4% случаев отмечался контакт с пресной или морской водой, в 63,3% — употребление небезопасных пищевых продуктов, в 38,3% — контакт с людьми, переносившими острую кишечную инфекцию.

■ Завозные кишечные инфекции чаще всего протекали с симптоматикой гастроэнтерита (70,3%). В этиологической структуре острых кишечных инфекций преобладал ротавирус как в группе вернувшихся из регионов РФ (46,8%), так и из других стран (32,4%). В группе детей 1–2 лет вирусные кишечные инфекции встречались чаще (58,9%), чем в группе детей 7–11 лет (40,0%).

■ Местные ОКИ имеют практически те же самые характеристики. В 100% случаев дети-путешественники, заболевшие ротавирусной инфекцией, не были вакцинированы против ротавирусной инфекции.

References:

1. World Tourism Organization (2023), International Tourism Highlights, 2023 Edition — The impact of COVID-19 on tourism (2020–2022), October 2023, UNWTO, Madrid, DOI: <https://doi.org/10.18111/9789284424986>.
2. Ashkenazi S, Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr; 34:101503. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.101503. Epub 2019 Oct 22.
3. Sanders J.W., Riddle M.S., Taylor D.N., et al. Epidemiology of Travelers' Diarrhea. *Travel Medicine: Fourth Edition.* Elsevier Inc. 2019:187–198.
4. Connor B.A.: Travelers' diarrhea. Yellow Book: Health Information for International Travel. 2020. CDC website, URL: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea> (date of request: 14.03.2024).
5. Libman, M.. Summary of the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) Statement on Travellers' Diarrhea. *Canada communicable disease report=Releve des maladies transmissibles au Canada.* 2015; 41(11):272–284. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v41i11a03>.
6. Pouletty M, De Pontual L, Lopez M, Morin L, Poilane I, Pham LL, Carbonnelle E, Titomanlio L, Faye A, Bonacorsi S. Multiplex PCR reveals a high prevalence of multiple pathogens in traveller's diarrhoea in children. *Arch Dis Child.* 2019 Feb; 104(2):141–146. doi: 10.1136/archdischild-2017-314327.
7. Chong CH, McCaskill ME, Britton PN. Pediatric travelers presenting to an Australian emergency department (2014–2015): a retrospective cross-sectional analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2018; pii: S1477-8939(18)30391–0. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.11.001.
8. Beckmann C, Heininger U, Marti H, Hirsch HH. Gastrointestinal pathogens detected by multiplex nucleic acid amplification testing in stools of pediatric patients and patients returning from the tropics. *Infection.* 2014 Dec; 42(6):961–70. doi: 10.1007/s15010-014-0656-7.
9. Rotavirus vaccines: WHO position paper — July 2021. *Weekly Epidemiological Record,* 96 (28):301–219. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9628> (date of request: 14.03.2024).
10. Burnett E, Parashar UD, Tate JE. Real-world effectiveness of rotavirus vaccines, 2006–19: a literature review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Sep; 8(9):e1195–e1202. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30262-X.
11. Podkolzin A.T., Kozhakhmetova T.A., Kyasova D.H., Dalelova Z.Kh., et al. A relationship between causative agents of infectious diarrhea and fatal outcomes in pre-school children. *Russian Journal of Infection and Immunity= Infektsiya i immunitet,* 2021; 11(4):752–762. (in Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-ARB-1515
12. WHO. International Travel and Health: Chapter 6. Vaccine-preventable diseases and vaccines. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/international-travel-and-health-chapter-6-vaccine-preventable-diseases-and-vaccines> (date of request: 01.12.2023)

13. Зверева Н.Н., Сайфуллин Р.Ф., Сайфуллин М.А., Базарова М.В., и др. Инфекционные заболевания у детей после международных путешествий. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(3):5–11. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-5-11
14. Ashley D.P., Fraser J., Yun H., Kunz A., et al. For The Idcrp TravMil Study Group. A Comparison of Pretravel Health Care, Travel-Related Exposures, and Illnesses among Pediatric and Adult U.S. Military Beneficiaries. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019; 100 (5): 1285–1289. doi: 10.4269/ajtmh.18-0353
15. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. Иммунопрофилактика 2020. (Справочник). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020:100.
16. Zvereva N. N., Saifullin M. A., Sayfullin R. F., Erovičenkov A. A., Bazarova M. V., Pshenichnaya N. Y. Epidemiological and etiological features of travel-related febrile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020; 34:101447. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.07.003.
17. Ashkenazi S., Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.101503>.
18. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28 января 2021 г.
19. Ronald H. Behrens and Karin Leder. Visiting Friends and Relatives. *Travel Medicine*. Elsevier Inc. 2019:311–320.
20. Soriano-Arandes A, Garcia-Carrasco E, Serre-Delcor N, et al. Travelers' diarrhea in children at risk: an observational study from a Spanish database. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35:392–5.
21. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/ps/tourism/> (дата обращения: 15.03.2024).
22. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI. et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29; 65(12):e45–e80. doi: 10.1093/cid/cix669.
23. Новосад Е.В., Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин, Л.Н. Дубичева, и др. Клинический случай брюшного тифа у ребенка в Москве. *Педиатрия*. 2017; 96 (4):212–215.
24. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Калужная Т.А., Шахтахтинская Ф.Ч., и др. Новые возможности иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации. Обзор профиля инновационной ротавирусной вакцины. *Педиатрическая фармакология*. 2022; 19(6):492–502. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2489>.
25. 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.
13. Zvereva N.N., Saifullin R.F., Saifullin M.A., Bazarova M.V., et al. Infectious diseases in children after international travels. *Infekc. bolezni=Infectious Diseases*. 2018; 16(3): 5–11. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-5-11.
14. Ashley D.P., Fraser J., Yun H., Kunz A., et al. For The Idcrp TravMil Study Group. A Comparison of Pretravel Health Care, Travel-Related Exposures, and Illnesses among Pediatric and Adult U.S. Military Beneficiaries. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019; 100 (5):1285–1289. doi: 10.4269/ajtmh.18-0353
15. Tatochenko V.K., Ozeretskovsky N.A. Immunoprophylaxis 2020. (Reference book). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020:100. (In Russ.).
16. Zvereva N. N., Saifullin M. A., Sayfullin R. F., Erovičenkov A. A., Bazarova M. V., Pshenichnaya N. Y. Epidemiological and etiological features of travel-related febrile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020; 34:101447. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.07.003.
17. Ashkenazi S., Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.101503>.
18. SP 3.3686-21 «Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases» January 28, 2021. (In Russ.).
19. Ronald H. Behrens and Karin Leder. Visiting Friends and Relatives. *Travel Medicine*. Elsevier Inc. 2019:311–320.
20. Soriano-Arandes A, Garcia-Carrasco E, Serre-Delcor N, et al. Travelers' diarrhea in children at risk: an observational study from a Spanish database. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35:392–5.
21. Federal State Statistics Service URL: <https://rosstat.gov.ru/ps/tourism/> (date of request: 15.03.2024) (in Russ.).
22. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI. et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29; 65(12):e45–e80. doi: 10.1093/cid/cix669.
23. Novosad E.V., N.N. Zvereva, M.A. Saifullin, L.N. Dubicheva, et al. The clinical case of typhoid fever in a child in Moscow. *Pediatrics*. 2017; 96(4): 212–215. (in Russ.).
24. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Kalyuzhnaia T.A., Shakhtakhtinskaya F.Ch., et al. New Possibilities of Preventive Immunization for Rotavirus Infection in Russian Federation. Overview of the Innovative Rotavirus Vaccine Profile. *Pediatricheskaya Farmakologiya=Pediatric Pharmacology*. 2022; 19(6):492–502. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2489>.
25. The state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023:368. (In Russ.).

Статья поступила 08.07.24

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.

Гнойно-воспалительные проявления в ротоглотке у детей при инфекционном мононуклеозе

Туйчиев Л. Н.^{1,2}, Таджиева Н. У.^{1,2}, Шермухамедова Г. Т.^{1,3}, Ташпулатова Ш. А.²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

³Городская клиническая инфекционная больница №1 г. Ташкента, Узбекистан

Представлены результаты проспективного исследования больных с инфекционным мононуклеозом (ИМ), госпитализированных в ГКИБ №1 г. Ташкента. **Целью** явилось изучение этиологии гнойно-воспалительного процесса в ротоглотке при ИМ, а также определение некоторых факторов риска, приводящих к его развитию. **Материалы и методы.** Всем 120-ти больным в возрасте до 18 лет с ИМ проведен анализ клинических и лабораторных показателей, а также бактериологическое исследование мазка со слизистых оболочек миндалин. **Результаты.** У обследованных больных в 100% случаях выявлены симптомы интоксикации, повышение температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$, головные боли, увеличение и болезненность всех групп шейных лимфатических узлов, боли в горле при глотании, затрудненное носовое дыхание. При этом, у 100% больных отмечались изменения слизистых в виде гиперемии и гипертрофии небных миндалин с гнойными или творожистыми наложениями серо-желтого цвета (48,3%), а в остальных случаях на гиперемизированных и гипертрофированных миндалинах отмечались катаральные проявления в виде слизистых легко снимающихся наложений (51,7%). Патогенная микрофлора выделена в 58/48,3% случаях, при этом *Staphylococcus aureus* выделен в 26/21,7% случаях, *Streptococcus pyogenes* — в 12/10,0% случаях. Также выделена *Candida albicans* в 13/10,8% случаях и в 7/5,8% случаях была выявлена бактериально-грибковая ассоциация, что показывает роль данных возбудителей в развитии гнойно-воспалительных проявлений в ротоглотке больных с ИМ. У больных ИМ с положительным результатом бактериологического исследования ($n = 58$) в анамнезе в 17/29,3% случаях отмечалась анемия различной степени тяжести, в 18/31,1% случаях частые респираторные инфекции, в 23/39,6% случаях — хронические заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит, синусит, отит), в 6/10,3% случаях — хронический бронхит, что было достоверно чаще по сравнению с больными с отрицательным результатом бактериологического исследования.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, дети, прокальцитонин, гнойно-воспалительные процессы

Purulent-inflammatory manifestations in the oropharynx in children with infectious mononucleosis

Tuychiev L. N.^{1,2}, Tadjieva N. U.^{1,2}, Shermukhamedova G. T.^{1,3}, Tashpulatova Sh. A.²

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

³City Clinical Infectious Diseases Hospital No. 1 of Tashkent, Uzbekistan

The results of a prospective study of patients with infectious mononucleosis (MI) hospitalized in City hospital of infectious diseases No. 1 are presented. **The aim** of the research was to study the etiology of the purulent-inflammatory process in the oropharynx in MI, as well as to identify some risk factors leading to its development. **Materials and methods.** All 120 patients under the age of 18 years were analyzed with clinical and laboratory parameters, as well as bacteriological examination of a smear from the mucous membranes of the tonsils. **Results.** In the examined patients, symptoms of intoxication, an increase in body temperature $\geq 38^\circ\text{C}$, headaches, enlargement and soreness of all groups of lymph nodes, sore throat when swallowing, difficulty breathing through the nose were revealed in 100% of cases. Changes in the tonsils in all patients had inflammatory changes in the mucous membranes, hyperemia and hypertrophy of the palatine tonsils with purulent or curdled plaque of gray-yellow color (48.3%), and in other cases, catarrhal manifestations in the form of a mucous easily removable plaque were noted on hyperemic and hypertrophied tonsils (51.7%). Pathogens was isolated in 58/48.3% of cases, *Staphylococcus aureus* was isolated in 26/21.7% of cases, *Streptococcus pyogenes* — in 12/10.0% of cases. Also, *Candida albicans* was isolated in 13/10.8% of cases and in 7/5.8% of cases, a bacterial-fungal association was detected, which shows the role of these pathogens in the development of purulent-inflammatory manifestations in the oropharynx of patients. Positive result of bacteriological examination ($n = 58$), anemia of varying severity was noted in 17/29.3% of cases, frequent respiratory infections in 18/31.1% of cases, chronic diseases of the ENT organs (chronic tonsillitis, sinusitis, otitis media) in 23/39.6% of cases, in 6/10.3% of cases — chronic bronchitis, which was significantly more common compared with patients with a negative result of bacteriological examination.

Keywords: infectious mononucleosis, children, procalcitonin, purulent-inflammation process

Для цитирования: Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Шермухамедова Г.Т., Ташпулатова Ш.А. Гнойно-воспалительные проявления в ротоглотке у детей при инфекционном мононуклеозе. Детские инфекции. 2024; 23(3):26-29. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-26-29

For citation: Tuychiev L.N. Tadjieva N.U., Shermukhamedova G.T., Tashpulatova Sh.A. Purulent-inflammatory manifestations in the oropharynx in children with infectious mononucleosis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):26-29. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-26-29

Информация об авторах:

Туйчиев Лазиз Надирович (Tuychiev L.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; l.tuychiev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2312-8640>

Таджиева Нигора Убайдуллаевна (Tadjieva N.), доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; n.tadjieva17091973@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8739-6252>

Шермухамедова Гуландом Таджиевна (Shermukhamedova G.), докторант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент; dr.shermukhamedova@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0003-4949-454X>

Ташпулатова Шахноза Абдуллахатовна (Tashpulatova Sh.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; tashpulatova.shakhnoza@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1663-4676>

По данным ВОЗ, 90% людей на земном шаре инфицированы вирусами семейства Герпес, из них 50% имеют манифестную форму заболевания, рецидивирующее течение. Инфекционным мононуклеозом (ИМ) ежегодно за-

болевают от 16 до 800 на 100 тысяч человек, при этом одним из основных клинических симптомов ИМ является поражение ротоглотки в виде катарального или экссудативного, иногда гнойного поражения ротоглотки [1, 2]. Начи-

ная с 60-х годов XX века выдвигаются предположения, что причина ангины при ИМ имеет вирусно-бактериальную природу, при которой ведущее место занимает микробная флора [3, 4, 5]. Этот факт стал показанием к назначению антибактериальной терапии при лечении ИМ. В тоже время есть другая точка зрения о вирусной этиологии ангины при том, что патогенные микроорганизмы имеют минимальное значение в ее развитии [6, 7]. Таким образом, до сих пор нет единого мнения в отношении определения этиологической причины воспалительных проявлений в ротоглотке при ИМ и перед практикующими врачами встает вопрос о необходимости назначения антибактериальной терапии.

В данной работе **целью** исследования явилось изучение этиологии тонзиллофарингита при инфекционном мононуклеозе, а также определение некоторых факторов риска, приводящих к его развитию.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное исследование 120-ти детей с диагнозом инфекционный мононуклеоз, госпитализированных в боксовое отделение Городской клинической инфекционной больницы №1 г. Ташкента (ГКИБ №1 г. Ташкент). Критериями включения больных в исследование явились: возраст до 18 лет, дети, не получающие антибактериальную терапию, согласие родителей ребенка на участие в исследовании, подтвержденный диагноз инфекционного мононуклеоза (клинические симптомы и наличие атипичных мононуклеаров в крови). Критериями не включения в исследование были больные старше 18 лет, лица, получающие антибактериальную терапию, больные с сопутствующими заболеваниями крови, печени, почек и сердца, а также дети, чьи родители не дали согласие на участие в исследовании. При постановке диагноза «Инфекционный мононуклеоз» и лечении больных использован Протокол диагностики и лечения инфекционных заболеваний (Приказ Минздрава РУз №273 от 12 ноября 2021 года).

Всем больным проведено бактериологическое исследование мазка со слизистых оболочек миндалин в бактериологической лаборатории инфекционной больницы (ГКИБ №1 г. Ташкент). При выделении патогенной бактериальной флоры из образцов, взятых от больных, изучалась чувствительность культуры к антибиотикам и на основании полученных результатов назначалась антибактериальная терапия. Выделение культуры, исследование теста на чувствительность выделенных от больных патогенов к антибиотикам проводилось на основе подходов к оценке чувствительности и интерпретации результатов, предложенных Европейским комитетом (Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности, EUCAST).

Для статистического анализа использовали методы параметрической и непараметрической статистики, пакет статистических функций для Excel 2010, статистическую программу для ПК Statistica 10, с помощью вариационной параметрической и непараметрической статистики рассчитывали среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение, стандартную ошибку среднего изучаемого показателя (m), относительные значения (уровень, %). Статистическую значимость сдвигов, полученных при сравнении количественных средних значений в исследуемых группах, определяли путем расчета вероятности ошибки (P) по критерию Стьюдента (t). Количественные изменения с

уровнем достоверности ($r < 0,05$) считались статистически значимыми. Корреляционно-регрессионный анализ (коэффициент Пирсона) проводили с помощью медико-статистического калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators>) с целью определения корреляции между исследуемыми группами. Отношение шансов (ОШ) было определено для определения статистически значимой разницы в маркерах качества между группами с 95% максимальным и минимальным доверительным интервалом (ДИ) этого значения. Статистическую достоверность в случаях с отношением шансов до 5 определяли путем анализа четырехфакторной таблицы с использованием точного критерия Фишера; от 5 до 10 — с χ^2 с поправкой Йетеса, если отношение шансов более 10 — оценивалось χ^2 .

Также проводилось сравнительное изучение некоторых факторов риска, таких, как частые инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания в анамнезе, хронические заболевания ЛОР-органов, наличие других сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на развитие вторичной бактериальной инфекции у пациентов. Сравнение факторов проводилось в 2-х группах больных: 1 группа — больные, у которых была выделена патогенная флора, и вторая группа сравнения — больные, у которых патогенная флора не выделена.

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных детей достоверных различий в зависимости от пола не выявлено. При анализе обследуемых больных в зависимости от возраста выявлено, что значительную часть больных составили 82 (68,3%) ребенка дошкольного возраста (3–7 лет), меньшую часть — дети школьного возраста (7–13 лет) — 30 (25,0%) детей, тогда как детей раннего (1–3 года) и пубертатного возраста (13–18 лет) было 6 (5,0%) и 2 (1,7%) соответственно.

При клиническом осмотре больных в 100% (120 детей) случаях выявлялись симптомы интоксикации, повышение температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$, головные боли, увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов, боли в горле при глотании, затрудненное дыхание через нос. При осмотре ротовой полости у всех (100%) больных отмечались изменения в ротоглотке, при этом у 53,3% больных наблюдалась гиперемия и гипертрофия небных миндалин, а у 46,7% (56 детей) дополнительно наблюдался гнойный налет серо-желтого цвета, который легко отделялся при помощи шпателя.

При анализе результатов бактериологического исследования патогенная микрофлора была выделена в половине случаев (58/48,3%), при этом *Staphylococcus aureus* выделялась в 26/21,7%, *Streptococcus pyogenes* — в 12/10,0% случаях. Также выделена *Candida albicans* в 13/10,8% случаях, а в 7/5,8% случаях была выявлена бактериально-грибковая ассоциация.

На основании этих данных все дети были разделены на две группы: в первую группу вошли дети с положительным результатом бактериологического исследования (58/48,3%), во вторую — с отрицательным результатом бактериологического исследования ($n = 62/51,7\%$).

Анализ результатов бактериологического исследования в зависимости от возраста обследованных больных выявил, что большую часть детей с отрицательным результатом ис-

следования составили дети в возрасте 3–7 лет (56/90,3%), меньшую часть — дети 7–13 лет (10/16,1%).

Возрастное распределение больных ИМ с положительным результатом бактериологического посева показало, что основную часть больных составили дети в возрасте 7–13 лет (28/48,2%), меньшую часть — дети 3–7 лет (13/22,4%). При этом, количество больных в возрасте 7–13 лет с патогенной флорой в мазках из зева было статистически достоверно выше по сравнению с детьми других возрастов (OR = 11,5; 95% ИИ — 4,3 — 29,3) ($\chi^2 = 29,358$).

Сравнительный анализ анамнестических данных обследованных больных с ИМ показал, что у детей с искусственным вскармливанием в анамнезе, частота положительного посева была достоверно выше ($\chi^2 = 28,4$) по сравнению с группой больных с отрицательным результатом ($n = 62$) в 19/30,6% случаях. В группе больных с положительным результатом ($n = 58$) в 33/57,0% случаях дети находились на искусственном вскармливании (OR = 9,00; 95% ИИ — 3,8–21,2).

Сравнительный анализ других анамнестических данных (общий прививочный статус, перенесенные заболевания, условия проживания и др.) достоверной статистической разницы не показали ($p > 0,05$).

Нами также проведен анализ результатов бактериологического исследования в зависимости от сопутствующих заболеваний обследованных больных с ИМ. Было выявлено, что у больных с отрицательным результатом бактериологического исследования ($n = 62$) отмечалась анемия легкой степени (7/11,2%), частые респираторные инфекции (2/3,2%), хронический бронхит (4/6,4%), отягощенный аллергический статус (3/4,8%).

В тоже время у больных ИМ с положительным результатом бактериологического исследования ($n = 58$) достоверно чаще наблюдались анемия различной степени тяжести (17/29,3%), частые респираторные инфекции (18/31,1%), хронические заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит, синусит, отит) (23/39,6%). Так, анемия выявлялась в 5 раз чаще (OR = 5,352; 95% ИИ — 2,067 — 13,8), частые респираторные инфекции также в 5 раз встречались чаще (OR = 5,407; 95% ИИ — 1,3 — 21,6), хронические заболевания ЛОР-органов в 6 раз чаще (OR = 6,1; 95% ИИ — 1,9 — 18,1), ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ частоты встречаемости и выраженности клинических симптомов ИМ у обследованных больных в зависимости от результатов бактериологического исследования выявил, что у 62 пациентов с отрицательным результатом в 100% случаях заболевание протекало с симптомами интоксикации, проявляющимися лихорадкой, слабостью, снижением аппетита, недомоганием, болями в горле, увеличением всех групп шейных лимфатических узлов. Так, в 14,4% случаях температура тела поднималась до субфебрильных (в среднем $37,5 \pm 0,02^\circ\text{C}$) показателей, у остальных 85,6% больных достигала фебрильных (в среднем $38,7 \pm 0,05^\circ\text{C}$) показателей. При осмотре у большинства больных (84,2%) наблюдалась гиперемия и гипертрофия миндалин со слизистыми наложениями (15,8%).

У всех больных с положительным результатом бактериологического исследования температура тела достигала высоких цифр до $38,5$ – $40,0^\circ\text{C}$. Изменения в ротоглотке характеризовались выраженным отеком слизистых, гипе-

ремией зева, гипертрофией и гиперемией миндалин с гнойными серыми наложениями, а также неприятным запахом изо рта. У больных, от которых были выделены кандиды, также отмечались серые творожистые наложения на миндалинах, легко снимающиеся шпателем.

Согласно литературным данным, этиология воспалительных изменений при ИМ у детей зависит от возраста, который может являться важным фактором для дифференциации ангин различной этиологии [6, 7, 8, 9]. Известно, что у детей младше 6 лет ангина более чем в 70% случаев имеет ЭБВ-этиологию, младше 4-х лет — аденовирусную, а старше 6 лет — ангину, вызываемую стрептококками группы А. В патогенезе ангины имеют значение многие факторы, в т.ч. состояние мукозального иммунитета, возраст, собственная микрофлора ротоглотки, преморбидный фон, внешние факторы и др. [9, 10].

На фоне предшествующих отягощающих преморбидных и внешних факторов возникает снижение уровня физиологической защиты, и воспалительные реакции могут вызывать различные микроорганизмы, в том числе условно-патогенные [10]. При возникновении дисбиотических расстройств нарушается колонизационная резистентность, изменяется соотношение популяций обитателей слизистых оболочек [10, 11].

Устойчивость слизистых оболочек ротоглотки к инфекционным агентам как вирусной, так и бактериальной этиологии связана с продукцией и секрецией биологически активных специфических и неспецифических веществ, таких, как иммуноглобулины классов А, М, Е, лизоцим, лактоферин и другие, блокирующих интенсивное размножение чужеродных вирусов и бактерий [12]. Компоненты лимфоидной ткани, а также микроорганизмы постоянной микрофлоры принимают участие в синтезе IgA, которому отводится одна из ведущих ролей в системе мукозального иммунитета. Он ингибирует способность вирусов и бактерий адгезии на поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек [11, 12].

Проведенные исследования показали, что гнойно-воспалительные проявления у больных детей с ИМ связаны с патогенами, возможно колонизирующими в слизистых в качестве условно-патогенной флоры. При анализе результатов бактериологического исследования патогенная микрофлора была выделена в 58/48,3% случаях, при этом *Staphylococcus aureus* выделялся в 26/21,7% случаях, *Streptococcus pyogenes* — в 12/10,0% случаях. Также были выделены *Candida albicans* (13/10,8%) и бактериально-грибковая ассоциация (7/5,8%). Отрицательный результат бактериологического исследования был получен в 62/51,7% случаях, что требует использования дополнительных методов идентификации возможных возбудителей воспалительных проявлений ротоглотки при ИМ у детей.

Результаты наших исследований показали, что отмечалась разница в выраженности и характере клинических симптомов больных в сравниваемых группах. Так у больных с ИМ с отрицательным результатом бактериологического исследования, вероятность выраженной гипертермии была в 12 раз ниже (OR = 12,0; 95% ИИ — 0,8 — 190,8) ($\chi^2 = 3,745$) по сравнению с больными, от которых были выделены бактериальная и бактериально-грибковые ассоциации (по точному критерию Фишера $p < 0,05$). Изменения сли-

зистой ротоглотки, характер наложений на миндалины больных с ИМ также имели характерные изменения в зависимости от выделенных патогенов. При этом антибактериальная и противогрибковая терапия проводилась согласно результатам теста на чувствительность к противомикробным препаратам. Таким образом, результаты исследования позволяют решить вопрос назначения противомикробных препаратов при комплексном лечении инфекционного мононуклеоза у детей.

Заключение

У обследованных больных с ИМ в 100% случаях выявлены симптомы интоксикации, повышение температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$, головные боли, увеличение и болезненность всех групп шейных лимфатических узлов, боли в горле при глотании, затрудненное дыхание через нос. При этом в ротовой полости у всех 100% больных отмечались воспалительные изменения слизистых, которые проявлялись в виде гиперемии и гипертрофии небных миндалин с гнойными или творожистыми наложениями серо-желтого цвета (48,3%), а в остальных случаях на гиперемирован-

ных и гипертрофированных миндалинах отмечались катаральные проявления со слизистыми легко снимающимися наложениями (51,7%).

Результаты бактериологического исследования показали, что патогенная микрофлора выделена в 58/48,3% случаях, при этом *Staphylococcus aureus* выделен в 26/21,7% случаях, *Streptococcus pyogenes* — в 12/10,0% случаях, *Candida albicans* — в 13/10,8% случаях и бактериально-грибковая ассоциация — в 7/5,8% случаях, что показывает роль данных возбудителей в развитии гнойно-воспалительных проявлений в ротоглотке больных с инфекционным мононуклеозом.

У больных инфекционным мононуклеозом с положительным результатом бактериологического исследования ($n = 58$) в анамнезе отмечались: анемия различной степени тяжести, частые респираторные инфекции, хронические заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит, синусит, отит), хронический бронхит, что было достоверно чаще по сравнению с больными с отрицательным результатом бактериологического исследования.

Список литературы:

1. Бернштейн Д., Брейди М., Коннелли Б. Инфекции, вызываемые герпесвирусами. Инфекционные болезни у детей. Москва: Практика, 2016:927.
2. Климова Р.Р. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией. Педиатрия. 2014; 93(1):32–37.
3. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(1):37–44. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44>.
4. Fedyanina OS, Filippova AE, Demina OI, Zhuliabina OA, Tikhomirov DS, Filatov AV, Chebotareva TA, Kuznetsova SA. The Nature and Clinical Significance of Atypical Mononuclear Cells in Infectious Mononucleosis Caused by the Epstein-Barr Virus in Children. *J Infect Dis.* 2021 May 28; 223(10):1699–1706. doi: 10.1093/infdis/jiaa601.
5. Чернова Т.М., Баннова С.Л., Охрема Н.М. Микробный пейзаж слизистой зева при инфекционной патологии лимфоузлов у детей. Материалы XII конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2018:76.
6. Адеишвили П.С., Полеско И.В., Осипов Г.А. и др. Исследование микробиоценоза ротоглотки методом масс-спектрометрии микробных маркеров у детей с инфекционным мононуклеозом. Детские инфекции. 2012; 11(1):12–16.
7. Адеишвили П.С., Шамшева О.В., Гусева Н.А. и др. Современные представления о поражении ротоглотки при инфекционном мононуклеозе (обзор). Детские инфекции. 2012; 11(3):42–45.
8. Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53:583–592.
9. Феклисова Л.В. и др. Микробиоценоз слизистых оболочек ротоглотки у детей, больных ангиной. Инфекционные болезни. 2006; 2:27–31.
10. Шуклина Т.В., Собчак Д.М., Сабурова О.А., Отмахова И.А., Корочкина О.В. Развитие лимфогранулематоза у больного с ВЭБ-инфекцией. Современные технологии в медицине. 2015; 3:183–185.
11. Rui Zhang et al. Association between Antibiotic Exposure and the Risk of Rash in Children with Infectious Mononucleosis: a Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023 Jun 15; 67(6): e0024923. doi: 10.1128/aac.00249-23.
12. Ishii, T. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2019; 25(6):431–436.

References:

1. Bernstein D., Brady M., Connelly B. Infections caused by herpesviruses. Infectious diseases in children. Moscow: Praktika, 2016:927. (In Russ.)
2. Klimova R.R. The frequency of detection of markers of herpesvirus infections in frequently ill children with acute respiratory infection. *Pediatriya.* 2014; 93(1):32–37. (In Russ.)
3. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(1):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44>
4. Fedyanina OS, Filippova AE, Demina OI, Zhuliabina OA, Tikhomirov DS, Filatov AV, Chebotareva TA, Kuznetsova SA. The Nature and Clinical Significance of Atypical Mononuclear Cells in Infectious Mononucleosis Caused by the Epstein-Barr Virus in Children. *J Infect Dis.* 2021 May 28; 223(10):1699–1706. doi: 10.1093/infdis/jiaa601.
5. Chernova T.M., Bannova S.L., Okhrema N.M. Microbial landscape of the pharyngeal mucosa in infectious pathology of the lymphopharyngeal ring in children. Materials of the XII Congress of Pediatric infectious diseases of Russia «Topical issues of infectious pathology in children». Moscow, 2018:76. (In Russ.)
6. Adeishvili P.S., Polesko I.V., Osipov G.A. et al. Investigation of oropharyngeal microbiocenosis by mass spectrometry of microbial markers in children with infectious mononucleosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2012; 11(1):12–16. (In Russ.)
7. Adeishvili P.S., Shamsheva O.V., Guseva H.A. et al. Modern concepts of oropharyngeal lesion in infectious mononucleosis (review). *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2012; 11(3):42–45. (In Russ.)
8. Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53:583–592.
9. Feklisova L.V. et al. Microbiocenosis of the mucous membranes of the oropharynx in children with angina. *Infectious Diseases.* 2006; 2:27–31. (In Russ.)
10. Shchuklina T.V., Sobchak D.M., Saburova O.A., Otmakhova I.A., Korochkina O.V. Development of lymphogranulomatosis in a patient with EBV infection. *Modern Technologies in Medicine.* 2015; 3:183–185. (In Russ.)
11. Rui Zhang et al. Association between Antibiotic Exposure and the Risk of Rash in Children with Infectious Mononucleosis: a Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023 Jun 15; 67(6): e0024923. doi: 10.1128/aac.00249-23.
12. Ishii, T. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2019; 25(6):431–436.

Статья поступила 15.04.24

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

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

Возможности применения современных стандартов для оценки физического развития детей с ДЦП

ЛЕОНТЬЕВ И. А.¹, СИТНИКОВА Е. П.¹, КОВИНА М. В.²

¹ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

²Областная детская клиническая больница Минздрава России, Ярославль, Россия

Цель исследования: изучение особенностей физического развития у 174 детей с детским церебральным параличом (ДЦП) с применением различных оценочных шкал (специализированные центильные таблицы, международные стандарты ВОЗ, а также региональные таблицы). **Результаты.** При оценке по региональным стандартам дефицит массы тела отмечался чаще (29,9%), чем по специализированным стандартам — только 20,7% ($n = 36$). По эталонам ВОЗ чаще (12,6%) регистрировался избыток массы. Низкий рост отмечен у 20,7% детей ($n = 36$) по нормам ВОЗ ($SDS < -2$), из них практически у четверти (22,2%) — низм ($SDS < -3$). При оценке по специализированным стандартам 11,5% детей имели значительное снижение массы тела и входили в так называемую «красную зону». В группе пациентов с умеренными двигательными нарушениями (Gross Motor Function Classification System – система классификации больших моторных функций) GMFCS 1–2) доля детей с низким весом была практически одинакова при оценке по стандартам ВОЗ (23,9%) и специализированным таблицам (22,4%) ($p > 0,05$). Однако, при выраженных нарушениях моторики количество случаев дефицита массы тела при применении стандартов ВОЗ увеличивалось.

Ключевые слова: ДЦП, физическое развитие, нутритивный статус, питание, GMFCS

Possibilities of using modern standards to assess the physical development of children with cerebral palsy

Leontiev I. A.¹, Sitnikova E. P.¹, Kovina M. V.²

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

Purpose of the study: to study the characteristics of physical development in 174 children with cerebral palsy using various rating scales (specialized centile tables, international standards of the World Health Organization, as well as regional tables). **Research results.** When assessed by regional standards, underweight was noted more often (29.9%) than by specialized standards only 20.7% ($n = 36$). According to WHO standards, excess weight was recorded more often (12.6%). Low growth was noted in 20.7% of children ($n = 36$) according to WHO standards ($SDS < -2$), of which almost a quarter (22.2%) had dwarfism ($SDS < -3$). When assessed by specialized standards, 11.5% of children had a significant decrease in body weight and entered the so-called «red zone». In the group of patients with moderate motor impairment (GMFCS 1–2), the proportion of children with low weight was almost the same when assessed according to WHO standards (23.9%) and specialized tables (22.4%) ($p > 0.05$). However, with severe motor impairment, the number of cases of underweight increased when WHO standards were applied.

Keywords: cerebral palsy, physical development, nutritional status, nutrition, GMFCS, Gross Motor Function Classification System

Для цитирования: Леонтьев И.А., Ситникова Е.П., Ковина М.В. Возможности применения современных стандартов для оценки физического развития детей с ДЦП. Детские инфекции. 2024; 23(3):30-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-30-34

For citation: Leontiev I.A., Sitnikova E.P., Kovina M.V. Possibilities of using modern standards to assess the physical development of children with cerebral palsy. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):30-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-30-34

Информация об авторах:

Леонтьев Иван Андреевич (Leontiev I.), ассистент кафедры педиатрии № 2, Ярославский государственный медицинский университет; foxmail44@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9547-4185>

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

Ковина Марина Валерьевна (Kovina M.), зав. отделением патологии речи и нейрореабилитации, Областная детская клиническая больница, Ярославль; kovinatv.cp@mail.ru

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из самых тяжелых хронических неврологических заболеваний, возникающих вследствие поражения центральной нервной системы (ЦНС) на ранних этапах онтогенеза. ДЦП распространен во всем мире, а его частота составляет от 2,2 до 3,3 на 1000 детей [1, 2]. В России заболевание остается одной из наиболее частых причин детской инвалидности, оказывая значительное влияние на качество жизни пациентов, в том числе, за счет сопутствующих заболеваний. У пациентов с ДЦП имеются нарушения моторики, может отмечаться интеллектуальная недостаточность, эпилепсия, трудности с приемом пищи в результате орофарингеальной дисфункции, а также повышенные энергетические потери для поддержания положения тела. Сочетание перечисленных факторов создает условия для нарушений

нутритивного статуса, которые проявляются задержкой роста, остеопенией и остеопорозом, саркопенией, снижением иммунной резистентности и развитием интеркуррентных заболеваний [3, 4]. Именно эти состояния непосредственно ассоциированы с повышенной смертностью у детей с ДЦП [5] и затрудняют процесс реабилитации, снижая восстановительные резервы, обуславливают актуальность данной проблемы и делая её мультидисциплинарной задачей [2, 6].

В настоящее время в клинической практике применяются различные стандарты для оценки физического развития у детей с ДЦП, включая региональные шкалы, таблицы ВОЗ, специализированные графики (Life Expectancy Project, 2011) однако только специализированный стандарт разрабатывался на популяции детей с ДЦП, учитывает уровень двигательной активности по шкале

GMFCS (Gross Motor Function Classification System) – система классификации больших моторных функций [5, 7], характер питания пациента (обычное или зондовое) а так же позволяет выделять «красную» зону повышенного риска осложнений и летального исхода у детей с дефицитом массы. Согласно рекомендациям по оценке физического развития в Российской Федерации применяются эталоны, предложенные комитетом ВОЗ. При этом в литературе можно встретить публикации [8, 9], в которых для оценки использовались и региональные стандарты, учитывающие территориальные и этнические особенности. Попытка провести сравнение методов оценки призвана внести больше ясности в вопрос самих подходов к оценке физического развития у детей с ДЦП, а также продемонстрировать возможные различия оценок и факторы, влияющие на них.

Цель исследования: изучение особенностей физического развития у детей с детским церебральным параличом с применением различных оценочных шкал (специализированные центильные таблицы, международные стандарты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), региональные таблицы).

Материалы и методы исследования

Были обследованы дети г. Ярославля и Ярославской области, находившиеся на лечении в специализированном отделении ГБУЗ ЯО ОДКБ (г. Ярославль) с диагнозом детский церебральный паралич в возрасте от 2 лет до 17 лет ($n = 174$), $M = 7,07$ ($SD = 3,87$) лет. Из них девочек 55,1% ($n = 96$), мальчиков 44,8% ($n = 78$). Статистических различий между группами зарегистрировано не было ($p > 0,05$). Перед началом исследования было получено информированное согласие родителей несовершеннолетних пациентов с ДЦП (или их законных представителей). Оценка степени тяжести двигательных нарушений выполнялась с использованием классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System – GMFCS [10]). Распределение детей по тяжести двигательных нарушений в зависимости от пола представлено в таблице 1.

Статистический анализ: Математическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета Statistica 10, с применением стандартных описательных методик. Распределение в выборке отличалось от нормального (критерий Шапиро-Уилка, уровень значимости $p < 0,001$), для сравнения количественных при-

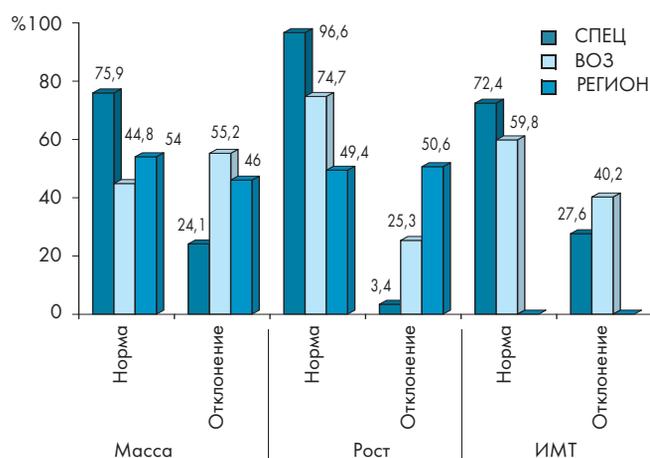


Рисунок 1. Сравнение результатов оценки физического развития у детей с ДЦП с использованием различных нормативов
Figure 1. Comparison of the results of assessing physical development in children with cerebral palsy using various standards

знаков в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для качественных признаков – критерий хи-квадрата Пирсона. Уровень достоверности статистических различий устанавливался при $p < 0,05$. Ограничения: В исследование не входили дети, получающие зондовое питание, поскольку формирование выборки выполнялось только на основе пациентов, проходивших обследование и лечение в специализированном отделении ОДКБ (г. Ярославль).

Результаты и их обсуждение

Распределение детей с нормальными показателями физического развития и имеющими отклонения по нормативам ВОЗ, специализированным стандартам и региональным стандартам представлено на диаграмме (рис. 1).

Наиболее часто нормальные показатели физического развития регистрировался по специализированным таблицам для детей с ДЦП: по массе тела (75,9%), росту (96,6%) и ИМТ (72,4%). Самый большой процент детей с отклонениями по показателю роста отмечался при использовании региональных стандартов (50,6%), по массе и ИМТ (нормативы ВОЗ) составил 55,2% и 40,2% соответственно. Различия были статистически достоверны при сравнении с результатами оценки по специализированным таблицам.

Таблица 1. Распределение детей по уровням нарушения моторных функций по шкале GMFCS в зависимости от пола
Table 1. Distribution of children by levels of motor impairment according to the GMFCS scale depending on gender

Уровни нарушения моторики	Мальчики (44,8%, $n = 78$)	Девочки (55,1%, $n = 96$)
GMFCS 1 (24,1%)	24 (57,1%)	18 (42,9%)
GMFCS 2 (28,7%)	22 (44%)	28 (56%)
GMFCS 3 (25,3%)	30 (68,2%)	14 (31,8%)
GMFCS 4 (10,3%)	12 (66,7%)	6 (33,3%)
GMFCS 5 (11,5%)	8 (40%)	12 (60%)

Таблица 2. Сравнение показателей физического развития у детей с ДЦП в возрастных группах
Table 2. Comparison of physical development indicators in children with cerebral palsy in age groups

Группа	Показатели физического развития (абс./%)						
	Норм. масса и рост	Норм. масса	Норм. рост	Дефицит массы	Избыток массы	Низкий рост	Высокий рост
2–5 лет (n = 76)							
Регион. стандарт	26/34,2	38/50,0	44/57,9	30/39,5*	8/10,5*	12/15,8*	8/10,5
ВОЗ	18/23,7	24/31,6	60/78,9	14/18,4	0	8/10,5	2/2,6
Спец. стандарт	20/26,3	20/26,3	62/81,6	10/13,2*	22/28,9*	0*	10/13,2
Показатели физического развития (абс./%)							
5–12 лет (n = 70)							
Регион. стандарт	16/22,9*	48/68,6	20/28,6*	10/14,3	11/15,7	46/65,7*	4/5,7
ВОЗ	20/28,6	20/28,6	42/60	26/37,1	12/17,1	24/34,3*	4/5,7
Спец. стандарт	44/62,9*	44/62,9	68/97,1*	14/20,0	12/17,1	0*	2/2,9
Показатели физического развития (абс./%)							
13–18 лет (n = 28)							
Регион. стандарт	6/21,4*	8/28,6	16/57,1*	12/42,9	8/28,6	12/42,9*	0
ВОЗ	12/42,9	12/42,9	24/85,7	8/28,6	7/25	4/14,3*	0
Спец. стандарт	18/64,3*	14/50	28/100*	8/28,6	5/17,9	0*	0

* – статистическое различие при $p < 0,05$

Дефицит массы тела чаще отмечался при оценке по региональным стандартам 29,9% ($n = 52$), несколько реже по нормам ВОЗ 27,6% ($n = 48$). Низкий рост отмечен у 20,7% детей ($n = 36$) по нормам ВОЗ ($SDS < -2$), из них практически у четверти (22,2%) – нанизм (SDS роста к возрасту < -3), при оценке по региональным стандартам у 21,8%. Избыток массы тела достоверно чаще встречался при оценке по специальным таблицам (28,9%), из них 27,3% ($n = 6$) составило ожирение. По нормативам ВОЗ – 13,8%, из них ожирение – 8%. Был проведен сравнительный анализ в возрастных группах: с 2 до 5 лет и с 5 до 12 лет и с 13 до 18 лет (табл. 2).

Дефицит массы тела достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировался при оценке по региональным стандартам (39,5%), чем по специализированным таблицам (13,2%) в группе детей 2–5 лет. Статистических различий между результатами по нормативам ВОЗ и специальных таблиц в обеих группах установлено не было ($p > 0,05$). При оценке по специализированным стандартам 11,5% детей имели значительное снижение массы тела и входили в так называемую «красную зону», ассоциированную с высоким риском жизнеугрожающих осложнений. Большая часть детей в этой группе (80%) имели выраженные двигательные нарушения, половина из них – с двойной гемиплегией, одной из самых тяжелых форм детского церебрального паралича.

При оценке с использованием специализированных стандартов большинство детей с ДЦП имели нормальный рост. По данным региональных таблиц и нормативов ВОЗ до 15% детей в возрасте до 5 лет имели низкий рост. Достоверно чаще ($p < 0,05$) низкий рост устанавливался

при оценке по региональным таблицам (65,7%) в группе детей 5–12 лет. Процент детей, имеющих низкорослость в старшей возрастной группе (13–18 лет) сократился, и составил 14,3% по стандартам ВОЗ и 42,9% при оценке по региональным стандартам нормам ($p < 0,05$). Достоверных статистических данных об особенностях физического развития в зависимости от пола в этих группах получено не было. При оценке по специализированным стандартам увеличилось количество пациентов, имеющих дефицит массы тела. Процент детей, входящих «красную зону» увеличился (16,3%), большая часть из них (75%) относилась к возрастной группе от 5 до 12 лет.

В зависимости от степени нарушения моторных функций были выделены две группы: GMFCS 1–2 ($n = 92, 52,9%$) и GMFCS 3–5 ($n = 82, 47,1%$). При оценке по стандартам ВОЗ у детей с выраженными двигательными нарушениями медиана роста была достоверно ниже ($Me = -1,12$), чем при умеренных нарушениях (1–2 уровень по шкале GMFCS) ($Me = -0,32$) ($U = 2336, Z = -4,33, p = 0,00015$). Медианные значения массы тела и ИМТ также были достоверно ниже (критерий Манна-Уитни, $p = 0,0013$ и $p = 0,015$ соответственно), по сравнению с группой сравнения. Анализ антропометрических показателей по специализированным стандартам позволил установить аналогичные результаты в отношении значений массы тела (критерий Манна-Уитни, $p = 0,031$). Медианы роста и ИМТ были ниже в группе детей с выраженными двигательными нарушениями, однако статистически достоверных различий этих показателей получено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3. Сравнение показателей физического развития у детей с ДЦП в зависимости от уровня нарушений моторики по шкале GMFCS
Table 3. Comparison of physical development indicators in children with cerebral palsy depending on the level of motor impairment according to the GMFCS scale

GMFCS	Стандарты оценки физического развития по ИМТ абс/%							
	Стандарты ВОЗ				Специализированные таблицы			
Группа	Дефицит массы	Норма	Избыток массы	Ожирение	Дефицит массы	Норма	Избыток массы	Ожирение
1–2 (n = 92, 52,87%)	22/23,9	54/58,7	6/6,5	10/10,9**	20/22,4	64/69,6	4/4,3	4/4,3
3–5 (n = 82, 47,13%)	26/31,7*	50/61	4/4,9	2/2,4**	16/17,4*	62/75,6	2/2,4	2/2,4

* – различие при $p < 0,05$, ** – различие при $p < 0,01$

Выраженность моторных нарушений зависит от формы ДЦП и определяет тяжесть заболевания. В свою очередь наличие тяжелых двигательных нарушений может затруднять прием пищи, негативно влиять на работу ЖКТ, ограничивать возможности реабилитации и приводя, в том числе, к недостаточности питания. Полученные данные (табл. 3) свидетельствуют о том, что отклонения в физическом развитии чаще встречаются у детей, имеющих выраженные двигательные ограничения.

Частота дефицита массы тела статистически не различалась ($p > 0,05$) в группе детей с умеренными нарушениями моторики (GMFCS 1–2) и составляла 23,9% при оценке по стандартам ВОЗ и 22,4% по специальным таблицам. При выраженных двигательных нарушениях низкий вес чаще выявлялся при использовании нормативов ВОЗ. Согласно данным литературы часть пациентов с ДЦП может иметь избыток массы тела [1, 11], который обусловлен гиподинамией и меньшим расходом энергии при значительных двигательных ограничениях. По нашим данным избыток массы чаще регистрировался у пациентов, не имеющих тяжелых двигательных нарушений. При использовании стандартов ВОЗ для оценки физического развития у детей с ДЦП не учи-

тывается степень нарушения двигательных функций, в отличие от специализированных таблиц (Life Expectancy Project, 2011). Это объясняет более высокий процент детей с избытком массы тела или недостаточным весом при выраженных нарушениях двигательных функций (уровень 3–5 по классификации GMFCS).

Выводы

Полученные результаты демонстрируют необходимость дифференцированного подхода к оценке физического развития детей с ДЦП. При выборе метода следует учитывать уровень ограничения моторных функций по шкале GMFCS. Стандарты ВОЗ могут быть использованы при нетяжелых нарушениях моторики, в то время как для остальных пациентов предпочтение следует отдавать специализированным таблицам. Часть детей с ДЦП может иметь избыток массы тела, чаще всего это пациенты без тяжелых двигательных нарушений. Своевременное выявление отклонения в физическом развитии может помочь в адекватной коррекции нарушений нутритивного статуса у детей с ДЦП и повысить качество реабилитационных мероприятий.

Список литературы:

- Patel D.R., Neelakantan M., Pandher K., Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Translational Pediatrics*. 2020; 9(1):125–135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>
- Детский церебральный паралич: причины, клинические проявления, лечение и реабилитация. В.Н. Сальков, С.В. Шмелева, С.В. Коноваленко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020:160.
- Kalra S., Aggarwal A., Chillar N., Faridi, M.M. Comparison of micronutrient levels in children with cerebral palsy and neurologically normal controls. *Indian Journal of Pediatrics*. 2015; 82(2):140–144. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1543-z>
- Schoendorfer N.C., Vitetta L., Sharp N., DiGeronimo M., Wilson G., Coombes J.S., Boyd R., Davies P.S. Micronutrient, antioxidant, and oxidative stress status in children with severe cerebral palsy. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013; 37(1):97–101. <https://doi.org/10.1177/0148607112447200>
- Brooks, J., Day, S., Shavelle, R., & Strauss, D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011; 128(2):299–307. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2801>.
- Саид Ф.М., Ахтямов И.Ф., Лурье Д.М., Дзюменко Л.В., Шарипова Р.А. Эффективность реабилитации детей с ортопедическими симптомами при детском церебральном параличе. *Практическая медицина*. 2022; 20(6):124–127.

References:

- Patel D.R., Neelakantan M., Pandher K., Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Translational Pediatrics*. 2020; 9(1):125–135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>
- Cerebral palsy: causes, clinical manifestations, treatment and rehabilitation. V.N. Salkov, S.V. Shmeleva, S.V. Konovaleiko. M.: GEOTAR-Media, 2020: 160. (In Russ.)
- Kalra S., Aggarwal A., Chillar N., Faridi, M.M. Comparison of micronutrient levels in children with cerebral palsy and neurologically normal controls. *Indian Journal of Pediatrics*. 2015; 82(2):140–144. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1543-z>
- Schoendorfer N.C., Vitetta L., Sharp N., DiGeronimo M., Wilson G., Coombes J.S., Boyd R., Davies P.S. Micronutrient, antioxidant, and oxidative stress status in children with severe cerebral palsy. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013; 37(1):97–101. <https://doi.org/10.1177/0148607112447200>
- Brooks, J., Day, S., Shavelle, R., & Strauss, D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011; 128(2):299–307. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2801>.
- Said F.M., Ahtyamov I.F., Lur'e D.M., Dzyumenko L.V., & Sharipova R.A. E`ffektivnost` reabilitacii detej s ortopedicheskimi simptomami pri detskom cerebral`nom paraliche. *Prakticheskaya Medicina*. 2022; 20(6):124–127. (In Russ.)

7. Palisano R.J., Rosenbaum P., Bartlett D., Livingston M.H. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2008; 50(10):744-50.
8. Jahan I., Muhit M., Karim T., Smithers-Sheedy H., Novak I., Jones C., Badawi N., Khandaker G. What makes children with cerebral palsy vulnerable to malnutrition? Findings from the Bangladesh cerebral palsy register (BCPR). *Disability and Rehabilitation*. 2019; 41(19):2247–2254. doi: 10.1080/09638288.2018.1461260.
9. Karim T., Jahan I., Dossetor R., Giang N. T. H., Van Anh N. T., Dung T. Q., Chau C. M., Van Bang N., Badawi N., Khandaker G. & Elliott, E.. Nutritional Status of Children with Cerebral Palsy-Findings from Prospective Hospital-Based Surveillance in Vietnam Indicate a Need for Action. *Nutrients*. 2019; 11(9):2132. <https://doi.org/10.3390/nu11092132>.
10. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1997; 39(4):214–223. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
11. Oftedal S., Davies P.S., Boyd R.N., Stevenson R.D., Ware R.S., Keawutan P., Benfer K.A., Bell K.L. Body composition, diet, and physical activity: a longitudinal cohort study in preschoolers with cerebral palsy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 105(2):369–378. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137810>
7. Palisano R.J., Rosenbaum P., Bartlett D., Livingston M.H. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2008; 50(10):744–50.
8. Jahan I., Muhit M., Karim T., Smithers-Sheedy H., Novak I., Jones C., Badawi N., Khandaker G. What makes children with cerebral palsy vulnerable to malnutrition? Findings from the Bangladesh cerebral palsy register (BCPR). *Disability and Rehabilitation*. 2019; 41(19):2247–2254. doi: 10.1080/09638288.2018.1461260.
9. Karim T., Jahan I., Dossetor R., Giang N. T. H., Van Anh N. T., Dung T. Q., Chau C. M., Van Bang N., Badawi N., Khandaker G. & Elliott, E.. Nutritional Status of Children with Cerebral Palsy-Findings from Prospective Hospital-Based Surveillance in Vietnam Indicate a Need for Action. *Nutrients*. 2019; 11(9):2132. <https://doi.org/10.3390/nu11092132>.
10. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1997; 39(4):214–223. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
11. Oftedal S., Davies P.S., Boyd R.N., Stevenson R.D., Ware R.S., Keawutan P., Benfer K.A., Bell K.L. Body composition, diet, and physical activity: a longitudinal cohort study in preschoolers with cerebral palsy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 105(2):369–378. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137810>

Статья поступила 28.04.24

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

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



Норовирусная инфекция у детей: анализ собственных наблюдений

КЛИМОВИЦКАЯ Е. Г., ЕШМОЛОВ С. Н., КУЗЬМИНА М. Н., СИТНИКОВ И. Г.

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения РФ, Ярославль, Россия

Норовирусная инфекция (НВИ) занимает второе место в структуре кишечных инфекций вирусной этиологии у детей, является главной причиной вспышек во всех возрастных категориях и обеспечивает до 50–90% групповых случаев. Заболеваемость НВИ на территории Российской Федерации и Ярославской области сохраняется на достаточно высоком уровне. **Цель** исследования: проанализировать клинико-лабораторные особенности норовирусной инфекции у детей. **Материалы и методы:** в статье приведены литературные данные о значимости проблемы НВИ у детей на современном этапе и результаты собственных наблюдений 1332 детей, госпитализированных в ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница» в период с 2017 по 2022 годы. **Результаты:** в возрастной структуре заболевших преобладали дети первых трёх лет жизни (59,0%); детей до 1 года было 10,3%. Отмечен рост числа тяжелых форм НВИ. Тяжесть обусловлена токсикозами с эксикозами. В последние годы НВИ протекает в сочетании с другими возбудителями кишечных инфекций, а также с респираторными вирусами, что утяжеляет течение основного заболевания, создавая важную практическую значимость проблемы.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, норовирусная инфекция, клиническая картина, дети

Norovirus infection in children: an analysis of their own observations

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

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

Norovirus infection (NVI) ranks second in the structure of intestinal infections of viral etiology in children, is the main cause of outbreaks in all age categories and accounts for up to 50–90% of group cases. The incidence of NVI in the Russian Federation and the Yaroslavl region remains at a fairly high level.

Purpose of the study: analyze the clinical and laboratory features of norovirus infection in children. **Materials and methods:** the article presents literature data on the significance of the problem of NVI in children at the present stage and the results of our own observations of 1332 children hospitalized in the Infectious Diseases Clinical Hospital of Yaroslavl in the period from 2017 to 2022. **Results:** in the age structure of cases, children of the first three years of life predominated (59.0%); children under 1 year old were 10.3%. An increase in the number of severe forms of NVI has been noted. The severity is due to toxicosis with exicosis. In recent years, NVI occurs in combination with other pathogens of intestinal infections, as well as respiratory viruses, which aggravates the course of the underlying disease, creating an important practical significance of the problem.

Keywords: acute intestinal infections, norovirus infection, clinical picture, children

Для цитирования: Климовицкая Е.Г., Ешмолов С.Н., Кузьмина М.Н., Ситников И.Г. Норовирусная инфекция у детей: анализ собственных наблюдений. Детские инфекции. 2024; 23(3):35-39. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-35-39

For citation: Klimovitskaya E.G., Eshmolov S.N., Kuzmina M.N., Sitnikov I.G. Norovirus infection in children: an analysis of their own observations. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):35-39. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-35-39

Информация об авторах:

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

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

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

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

В последнее время во всём мире в этиологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) произошли существенные перемены — лидирующие позиции стали занимать вирусы. По данным Всемирной организации здравоохранения, среди 1–1,2 млрд. «диарейных» заболеваний, регистрируемых ежегодно, от 49 до 67% приходится на вирусные инфекции. Наиболее значимыми по частоте возбудителями являются ротавирусы и норовирусы. Их доля в структуре ОКИ составляет от 40 до 79% в зависимости от возрастной группы детей и региона [1]. Норовирусная инфекция (НВИ) занимает второе место в структуре вирусных ОКИ у детей (20,0%), служит главной причиной вспышек во всех возрастных группах и обеспечивает до 50–90% групповой заболеваемости [2]. Установлено, что удельный вес норовирусной инфекции увеличивается с возрастом: 0–3 лет — 15,8%, 4–7 лет — 28,9% и 8–16 лет — 34,2%. Сочетание рота-

и норовирусов было зарегистрировано среди детей от 0 до 3 лет (52,9%). [3, 4].

По данным Роспотребнадзора Ярославской области, максимальная заболеваемость норовирусной инфекцией отмечалась в 2018 году (53,69 на 100 тысяч населения) с резким снижением в 2020 году (22,10 на 100 тысяч населения), что, по-видимому, связано с внедрением противоэпидемических мер и с недоучетом случаев НВИ на фоне пандемии COVID-19. В 2021–22 годах наблюдался постепенный рост заболеваемости (26,74 и 32,23 на 100 тысяч населения соответственно). В возрастной структуре от 70% до 85% составили дети до 14 лет [5].

Норовирус (вид *Norwalk virus*) является единственным представителем рода *Norovirus* семейства *Caliciviridae*. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности и отличается большим разнообразием: на текущий момент известно десять геногрупп, из ко-

торых патогенными для человека являются GI, GII, GIV, GVIII и GIX. Генотипы, в свою очередь, подразделяются на геноварианты, среди них с 1995 г. доминирующим в патологии человека является GII.4, вызывающий 55–85% вспышек и связанный с повышенным риском неблагоприятных исходов и высокой частотой госпитализации. С 2012 года пандемическим вариантом данного генотипа стал GII.4 Sydney 2012 [6].

Норовирусы высокоустойчивы во внешней среде: они длительно сохраняются на объектах внешней среды (в течение двух недель на твёрдых поверхностях и свыше двух месяцев в воде), устойчивы к высушиванию, воздействию кислой и слабощелочной pH, инактивируются только при температуре выше 55°C [7]. Норовирусы резистентны к воздействию детергентов и плохо инактивируются антисептиками на основе этанола и изопропанола. Для нейтрализации вирусов требуется воздействие галогенсодержащих агентов (например, с концентрацией активного хлора не менее 0,1%) или окислителей. Коротковолновое ультрафиолетовое облучение (280–100 нм) менее эффективно, чем химическая дезинфекция [8].

Эффективное распространение норовирусов в человеческой популяции реализуется фекально-оральным механизмом передачи пищевым, водным и контактно-бытовыми путями, а также возможна прямая передача возбудителя от больного человека во время рвоты в виде мелкодисперсного аэрозоля (частицы менее 1 мкм) и заражение при его последующем проглатывании [9, 10].

Норовирусная инфекция сопровождается длительным и массивным выделением возбудителя из организма больных (до 10^{11} вирусных частиц в 1 грамме фекалий в течение двух недель). После перенесённого заболевания реконвалесцентное носительство у исходно здоровых лиц может продолжаться до 4 недель. Пациенты с иммуносупрессией могут выделять вирус гораздо более длительно (до нескольких лет). Инфицирующая доза крайне мала: по оценкам, ID₅₀ составляет от 18 вирусных частиц [11]. Важным обстоятельством является широкая распространённость бессимптомного носительства, составляющая в среднем 7% всех случаев инфицирования. Вместе с тем, перенесение клинически выраженного заболевания сопровождается большей длительностью выделений вируса, чем бессимптомное носительство [12].

Норовирусы являются нередкой причиной внутрибольничных инфекций. Доля НВИ в структуре внутрибольничных ОКИ составляет 38–56%. Отличительной особенностью данной инфекции является то, что при внутрибольничном распространении заражению подвержены не только пациенты лечебных учреждений, но и, в большой степени, медицинский персонал, поражение которого может достигать 50%. НВИ поражает население всех возрастных групп. Вспышки чаще регистрируются среди детей школьного возраста, молодых (средний возраст — 28 лет) и пожилых людей [13].

Типичная сезонность норовирусной инфекции в северном полушарии характеризуется подъёмом заболеваемости в холодное время года с октября по март. При этом может быть два пика: в начале зимы и весной [11].

Инкубационный период инфекции составляет 1–2 дня (в среднем 1,2 суток), длительность клинически выраженного заболевания у исходно здоровых лиц 1–3 дня. По данным российских исследователей, заболевание начинается остро в $70,2 \pm 8,9\%$ с рвоты. Характерен умеренно выраженный интоксикационный синдром — вялость, слабость, снижение аппетита, у детей младшего возраста — беспокойство. Лихорадочная реакция может быть различной степени выраженности, чаще непродолжительная. Симптомы гастроэнтерита (боли в животе, урчание, вздутие, тошнота, рвота, жидкий стул) отмечаются у $43,2 \pm 8,1\%$, а катаральные явления (гиперемия зева, фарингит, ринит) — у $24,3 \pm 14,2\%$ лиц с НВИ. На второй день заболевания обнаруживается достоверное уменьшение количества эпизодов рвоты более чем в 7 раз ($p < 0,01$) [3, 14]. Почти у половины больных диарейный синдром отсутствует или выражен минимально [13]. Стул водянистый, жёлтого или зелёного цвета без патологических примесей, в количестве от 4 до 8 раз в день. В большинстве случаев регистрируется лёгкая форма болезни, среди госпитализированных больных преобладает среднетяжёлая форма. Тяжёлая форма заболевания и летальные исходы регистрируются чаще у детей младшего возраста, пожилых, пациентов с коморбидностью и иммунокомпроментированных лиц [15]. Иммуни-тет типоспецифический сохраняется в диапазоне от 4 до 9 лет. В иммунном ответе наряду с IgG участвуют IgA [16]. В последние годы доказано существование хронической норовирусной инфекции длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, особенно у пациентов с иммунодефицитом [17].

Методы лабораторной диагностики НВИ соответствуют таковым других вирусных агентов: электронно-микроскопическое исследование; прямой метод иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ (ИФА), реакция агглютинации латекса, реакция коаггутинации, встречный иммуноэлектрофорез, иммунохроматографический анализ (ИХА), полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР в режиме реального времени выявляет возбудителей более чем в 1000 раз чаще, чем стандартный ИФА, и в 10 раз чаще, чем ПЦР обратной транскрипции [18]. Для выявления в крови противовирусных антител используют реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА), реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) и реакцию связывания компонента (РСК).

Терапевтические подходы к ведению пациентов с НВИ определяются возрастом, тяжестью заболевания, развитием симптомов эксикоза. Основным направлением является купирование дегидратации и электролитных нарушений, а также симптоматическая терапия [15]. Противовирусных препаратов с доказанной эффективностью до настоящего времени не разработано [19]. Рассматривается возможность применения вирус-специфических моноклональных антител и ингибиторов протеаз вируса [20].

Несмотря на открытие норовирусов человека более четырёх десятилетий назад, до сих пор нет одобренных вакцин.

Цель исследования — проанализировать современные клиничко-лабораторные особенности норовирусной инфекции у детей. Научная новизна работы обоснована впервые изученными клиничко-эпидемиологическими и лабораторными показателями при норовирусной инфекции у детей на территории Ярославской области, характеризующими современное течение заболевания в регионе.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 1332 ребёнка с норовирусной инфекцией, госпитализированных в ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница» в 2017–2022 гг.

Всем пациентам проводился анализ клинических проявлений в динамике и комплекс исследований, включавший: общий анализ крови и мочи, копрологическое исследование, кал на яйца глистов и простейшие, смыв на энтеробиоз, анализ мочи на α -амилазу, анализ кала на кишечную группу двукратно, анализ кала на рота- и норовирусы методами ИФА и ИХА, биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, С-реактивный белок, креатинин, мочеви́на, общий белок), мазок из носоглотки на респираторные вирусы методом ПЦР, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, рентгенография органов грудной клетки (по показаниям), электрокардиография (по показаниям), консультация ЛОР-врача и хирурга (по показаниям).

Математическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы MS Excel 2013. Для статистической обработки применялся *t*-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В 2017 году было пролечено 152 (11,4%) больных с норовирусной инфекцией, в 2018 году — 305 (22,9%), в 2019 году — 358 (26,9%), в 2020 году — 40 (3,0%), в 2021 году — 279 (20,9%) и в 2022 году — 198 (14,9%) человек. Наибольшее количество пациентов отмечалось в 2019 году. Снижение заболеваемости в 2020 году, вероятно, связано с пандемией COVID-19.

В возрастной структуре заболевших преобладали дети первых трёх лет жизни — 59,0%. Детей до 1 года было 137 (10,3%), от 1 до 3 лет — 649 (48,7%), от 4 до 7 лет — 265 (19,9%), от 8 до 11 лет — 137 (10,3%), старше 11 лет — 144 (10,8%) человека. В 2019 году отмечалось наибольшее количество больных норовирусной инфекцией в группе детей до трёх лет — 61,0%, в сравнении с 2021 и 2022 годами (48,5% и 43,5% соответственно). Детей до года также было достоверно больше в 2019 году — 16,2%, чем в 2021 и 2022 годах (6,9% и 6,2% соответственно; $p < 0,05$).

Мальчики болели чаще, чем девочки (54,4% и 45,6% соответственно). Среди заболевших городских жителей было 1149 (86,3%). Организованные в детские учреждения составили 725 (54,4%) человек. У большинства больных (66,7%) в эпидемиологическом анамнезе путь передачи выявить не удалось. Из установленных путей

инфицирования преобладал контактно-бытовой (28,7%). Пищевой путь заражения составил 2,8%, водный — 1,8%.

У 551 (41,4%) больных была выявлена сопутствующая патология: у 162 (12,2%) — анемия, у 144 (10,8%) — атопический дерматит, у 91 (6,8%) — хронические аденоидит и тонзиллит, у 63 (4,7%) — неврологические расстройства, у 58 (4,4%) — заболевания желудочно-кишечного тракта, у 28 (2,1%) — патология почек, у 5 (0,4%) — аскаридоз, лямблиоз. У 127 (9,5%) детей в анамнезе отмечались перенесённые кишечные инфекции.

У большинства пациентов — 1085 (81,5%) заболевание протекало в среднетяжёлой форме. У 247 (18,5%) детей диагностированы тяжёлые формы, обусловленные токсикозом с экзикозом (у 95,5% — I степени, у 4,5% — II степени). У 61 (24,7%) больных дегидратация протекала в сочетании с ацетонемией, у 18 (7,3%) — с фебрильными судорогами. Следует отметить, что в 2022 году больных с тяжёлыми формами инфекции было достоверно больше (57,4%; $p < 0,05$) в сравнении с 2018 (19,4%) и 2020 г. (17,5%).

У 323 (24,2%) детей норовирусная инфекция протекала с другими кишечными инфекциями: бактериальной — 236 (73,1%) и ротавирусной — 87 (26,9%) этиологии. Среди бактериальных инфекций преобладал сальмонеллёз — у 106 (44,9%); реже встречались эшерихиозы — у 33 (14,0%), шигеллёзы — у 5 (2,1%), кампилобактериозы — у 36 (15,3%), кишечные инфекции, вызванные условно-патогенной флорой (УПФ) — у 56 (23,7%).

У 73 (5,5%) пациентов норовирусная инфекция сочеталась с острыми респираторными заболеваниями: гриппом — 21 (28,8%), парагриппом — 7 (9,6%), энтеровирусной — 10 (13,7%), аденовирусной — 9 (12,3%), респираторно-синцитиальной — 9 (12,3%), риновирусной — 8 (11,0%), бокавирусной — 5 (6,8%), метапневмовирусной — 3 (4,1%) и сезонной коронавирусной — 1 (1,4%) инфекциями.

Осложнения в виде реактивной панкреатопатии наблюдались у 136 (10,2%) больных; отиты — у 18 (1,3%), пневмонии — у 2 (0,2%).

У большинства 1036 (77,8%) детей были выявлены гастритические — 196 (14,7%), гастроэнтеритические — 686 (51,5%) и энтеритические — 156 (11,6%) формы. У больных с бактериальными кишечными инфекциями диагностировались гастроэнтероколитические и энтероколитические формы, которые составили 11,8% и 10,4% соответственно. Колитических вариантов отмечено не было. Полученные данные показывают, что норовирусная инфекция характеризуется поражением желудочно-кишечного тракта преимущественно в виде гастроэнтеритических, реже гастритических и энтеритических форм.

Пациенты поступали в стационар на $2,9 \pm 0,09$ день болезни с жалобами на повышение температуры тела, рвоту, жидкий стул, боли в животе, снижение аппетита, общую слабость, вялость. Острое начало норовирусной инфекции отмечалось у 1191 (89,4%) детей. Повышение температуры тела наблюдалось у 1028 (77,2%) больных. Субфебрильная температура регистрировалась у

396 (29,7%) пациентов, от 38,1⁰С до 39,5⁰С — у 502 (37,7%) и выше 39,5⁰С — у 130 (9,8%) человек. Длительность лихорадочного периода составила $2,8 \pm 0,09$ дней.

Рвота отмечалась у 1118 (83,9%) детей кратностью $6,73 \pm 0,17$ раз, длительностью $1,69 \pm 0,04$ дней. У 1039 (92,9%) детей рвота имела гастритический, у 79 (7,1%) — токсический характер. У 1136 (85,3%) больных отмечался жидкий водянистый стул с частотой $5,33 \pm 0,16$ раз и продолжительностью $3,77 \pm 0,12$ дней. У 296 (26,1%) пациентов со смешанными бактериальными кишечными инфекциями наблюдались примеси в стуле в виде слизи, зелени, крови.

Боли в животе имели место у 363 (27,3%) детей: в эпигастриальной области у 248 (68,3%), по ходу тонкого кишечника у 41 (11,3%), по ходу толстого кишечника у 63 (17,4%), без чёткой локализации у 11 (3,0%) человек. Явления метеоризма наблюдались у 482 (36,2%), в основном у детей раннего возраста. Гепатоспленомегалия диагностирована у 47 (3,5%) пациентов. У большинства больных наблюдался катар верхних дыхательных путей в виде гиперемии в зеве и зернистости задней стенки глотки — у 963 (72,3%) человек, ринита — у 238 (17,9%). Катаральные явления у 73 (5,5%) детей были обусловлены сочетанием норовирусной с острыми респираторными вирусными инфекциями.

В общем клиническом анализе крови количество лейкоцитов составило $10,62 \pm 0,15$ ($\times 10^9$ /л), палочкоядерные нейтрофилы $3,59 \pm 0,11$ (%), сегментоядерные — $61,36 \pm 0,55$ (%), СОЭ $13,11 \pm 0,35$ (мм/ч). У 178 (21,8%) больных с бактериальными кишечными инфекциями и осложнениями отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов более 20 мм/ч и С-реактивного белка до $42,58 \pm 9,15$. У 136 (10,2%) детей с реактивной панкреатопатией наблюдалось повышение альфа-амилазы в моче свыше 500 Ед/л. Остальные показатели в биохимическом анализе крови не отличались от референтных значений. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у 136 (10,2%) больных выявлялись диффузные изменения поджелудочной железы, у 36 (1,9%) — явления мезаденита.

У 95,2% детей диагноз норовирусной инфекции верифицировался методом иммуноферментного анализа, у 1,1% — иммунохроматографическим анализом. У 3,7% больных диагноз был выставлен клинико-эпидемиологически. При исследовании кала бактериологическим методом были выявлены: *Sh. sonnei* — у 4 (0,3%), *Sh. flexneri* — 1 (0,1%), *S. enteritidis* — у 106 (7,9%), патогенная *E. coli* — у 33 (2,5%), *Campylobacter* — у 36 (2,7%), условно-патогенные микроорганизмы — у 56 (4,2%) человек. У 87 (6,5%) пациентов в кале методом ИФА были обнаружены антигены ротавирусов.

В 2022 году наблюдалось достоверно большее число больных с другими кишечными инфекциями бактериальной и ротавирусной этиологии в сравнении с 2019 и 2021 годами (2022 г. — 30,8%; 2019 г. — 15,6% и 2021 г. — 18,3%; $p < 0,05$). Необходимо отметить, что в 2022 году также отмечалось увеличение тяжёлых форм (57,4%), что по-видимому связано с микст-инфекциями.

У 73 (5,5%) пациентов с норовирусной инфекцией в смывах из носоглотки методом полимеразной цепной ре-

акции выявлялись респираторные вирусы: гриппа — у 21 (28,8%), энтеровирусы — у 10 (13,7%), аденовирусы — у 9 (12,3%), респираторно-синцитиальные — у 9 (12,3%), риновирусы — у 8 (11,0%), парагриппа — у 7 (9,6%), бокавирусы — у 5 (6,8%), метапневмовирусы — у 3 (4,1%), сезонные коронавирусы — у 1 (1,4%) человека.

Всем детям назначалась пероральная регидратационная и 247 (18,5%) больным с тяжёлыми формами — инфузионная терапия. Пациенты со смешанными средне-тяжёлыми бактериальными кишечными инфекциями лечились нифуроксазидом, с тяжёлыми — антибиотиками. Все больные получали пробиотики, 1136 (85,2%) — энтеросорбенты. Детям с реактивными панкреатопатиями назначалась ферментотерапия.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что максимальная заболеваемость норовирусной инфекцией отмечалась в 2019 году (26,9%) с резким снижением в 2020 году (3,0%) и постепенным ростом в 2021—22 гг. (20,9% и 14,9% соответственно). Данный факт, возможно, связан с пандемией COVID-19.

Преобладали дети первых трёх лет жизни (59,0%); детей до 1 года было 10,3%. Организованные в детские учреждения составили 54,4%. У 41,4% пациентов заболевание развивалось на фоне сопутствующей патологии.

Норовирусная инфекция характеризовалась поражением пищеварительной системы преимущественно в виде гастритических, гастроэнтеритических и энтеритических форм (77,8%).

У 24,2% больных отмечалось сочетание норовирусной с кишечными инфекциями бактериальной и ротавирусной этиологии, у 5,5% — с респираторными заболеваниями. В 2022 году наблюдалось достоверно большее число больных с микст-инфекциями бактериальной и ротавирусной этиологии (30,8%).

Тяжёлые формы составили 18,5% и были обусловлены токсикозами с эксикозами. Следует отметить, что в 2022 году больных с тяжёлыми формами было достоверно больше (57,4%), что по-видимому связано с сочетанием норовирусной с бактериальными и ротавирусной инфекциями.

Осложнения в виде реактивной панкреатопатии наблюдались у 10,2%; отиты — у 1,3%, пневмонии — у 0,2% детей.

Таким образом, проведенный анализ показал, что наблюдается рост числа тяжелых форм норовирусной инфекции у детей. Тяжесть обусловлена токсикозами с эксикозами. В возрастном составе преобладают дети раннего возраста. В последние годы НВИ протекает в сочетании с другими возбудителями кишечных инфекций (в основном с ротавирусами и сальмонеллами), а также с респираторными вирусами, что утяжеляет течение основного заболевания. В связи с этим на догоспитальном этапе крайне важна своевременная оценка критериев тяжести НВИ с целью своевременной госпитализации и терапии. Раннее назначение регидратационной терапии (пероральной и инфузионной) способствует более быстрому клиническому выздоровлению больных и улучшению прогноза заболевания.

Список литературы:

1. Ермоленко К.Д., Лобзин Ю.В., Гончар Н.В. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике. Журнал инфектологии. 2015; 7(3):22–32.
2. Царегородцев А.Д., Анохин В.А., Халиуллина С.В. Острые инфекционные диареи у детей. Современные особенности эпидемиологии и клинической картины заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60(4):25–30.
3. Шкарин В.В., Чубукова О.А., Благоданова А.С., Сергеева А.В. Проблемные вопросы сочетанности кишечных инфекций. Журнал инфектологии. 2016; 8(4):11–19.
4. Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Коняев К.С., Пылаева Е.Ю., Ануфриева П.А. Курманова В.В., Корсунский А.А., Кашченко О.А., Галева Е.В., Крылатова Н.И. Этиология и клинические проявления острых кишечных инфекций у детей, по данным стационара г. Москвы за 2016–2018 гг. Детские инфекции. 2019; 18(2):54–57. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-54-57>
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях по Ярославской области за январь–декабрь 2022г. [<https://76.rosstat.gov.ru/folder/36353> Дата обращения 23.04.24]
6. Косова А.А., Чалapa В.И., Итани Т.М., Семенов А.В. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции. Уральский медицинский журнал. 2022; 21(3):114–128. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>.
7. Pogan R., Dülfer J., Uetrecht C. Norovirus assembly and stability. *Current Opinion in Virology*. 2018; 31:59–65.
8. Ciofi-Silva C.L., Bruna C.Q.M., Carmonab R.C.C., Inada N.M. [et al.]. Norovirus recovery from floors and air after various decontamination protocols. *The Journal of Hospital Infection*. 2019; 103(3):328–334.
9. de Graaf M., Villabruna N., Koopmans M. P. Capturing norovirus transmission. *Current Opinion in Virology*. 2017; 22:64–70.
10. Alsvéd M., Fraenkel C.-J., Bohgard M, Widell A. [et al.]. Sources of airborne norovirus in hospital outbreaks. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 70(10):2023–2028. DOI: 10.1093/cid/ciz584
11. Gustavsson L. Nordén R., Westin J., Lindh M., Andersson L.-M. [et al.]. Slow clearance of norovirus following infection with emerging variants of genotype GII.4 strains. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017; 55(5):1533–1539. doi: 10.1128/JCM.00061-17
12. Qi R., Huang Y., Liu J., Sun Y., [et al.]. Global Prevalence of Asymptomatic Norovirus Infection: A Meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2018; 2(3):50–58. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.09.001
13. Хохлова Н.И., Капустин Д.В., Краснова Е.И., Извекова И.Я. Норовирусная инфекция (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2018; 10(1):5–14.
14. Пронько Н.В. Современные аспекты острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. Актуальная инфектология. 2018; 6(2):93–97. doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131096.
15. Robiloti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(1):134–64.
16. Blazevic V., Malm M. Honkanen H., Knip M. [et al.]. Development and maturation of norovirus antibodies in childhood. *Microbes and Infection*. 2016; 18(4):263–269. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.12.004
17. Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2017; 188(3):363–370.
18. Beal S.G., Tremblay E.E., Toffel S., et al. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health-care costs. *J Clin Microbiol*. 2017. pii: JCM.01457-17.
19. Bartnicki E., Cunha J.B., Kolawole A.O., Wobus C.E. Recent advances in understanding noroviruses. *F1000Res*. 2017; 26(6):79. doi:10.12688/f1000research.10081.1.eCollection
20. Galasiti Kankanamalage A.C., Weerawarna P.M., Kim Y., et al. Anti-norovirus therapeutics: a patent review (2010–2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2016; 26(3):297–308.

References:

1. Ermolenko K.D., Lobzin Yu.V., Gonchar N.V. Viral gastroenteritis in children: modern ideas about epidemiology and prevention. *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2015; 7(3):22–32. (In Russ.)
2. Tsaregorodtsev A.D., Anokhin V.A., Khaliullina S.V. Acute infectious diarrhea in children. Modern features of epidemiology and clinical picture of diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015; 60(4):25–30. (In Russ.)
3. Shkarin V.V., Chubukova O.A., Blagonravova A.S., Sergeeva A.V. Problematic issues of the combination of intestinal infections. *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2016; 8(4):11–19. (In Russ.)
4. Kovalev O.B., Molochkova O.V., Konyayev K.S., Pylaeva E.Yu., Anufrieva P.A. Kurmanova V.V., Korsunsky A.A., Kashchenko O.A., Galeeva E.V., Krylatova N.I. Etiology and clinical manifestations of acute intestinal infections in children, according to Moscow hospital data for 2016–2018. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(2):54–57. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-54-57> (In Russ.)
5. Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. Federal center for hygiene and epidemiology. Information about infectious and parasitic diseases in the Yaroslavl region for January-December 2022. (In Russ.) [<https://76.rosstat.gov.ru/folder/36353>Date of access 23.04.24]
6. Kosova A.A., Chalapa V.I., Itani T.M., Semenov A.V. Epidemiological characteristics of norovirus infection. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal=Ural Medical Journal*. 2022; 21(3):114–128. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128> (In Russ.)
7. Pogan R., Dülfer J., Uetrecht C. Norovirus assembly and stability. *Current Opinion in Virology*. 2018; 31:59–65.
8. Ciofi-Silva C.L., Bruna C.Q.M., Carmonab R.C.C., Inada N.M. [et al.]. Norovirus recovery from floors and air after various decontamination protocols. *The Journal of Hospital Infection*. 2019; 103(3):328–334.
9. de Graaf M., Villabruna N., Koopmans M. P. Capturing norovirus transmission. *Current Opinion in Virology*. 2017; 22:64–70.
10. Alsvéd M., Fraenkel C.-J., Bohgard M, Widell A. [et al.]. Sources of airborne norovirus in hospital outbreaks. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 70(10):2023–2028. DOI: 10.1093/cid/ciz584
11. Gustavsson L. Nordén R., Westin J., Lindh M., Andersson L.-M. [et al.]. Slow clearance of norovirus following infection with emerging variants of genotype GII.4 strains. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017; 55(5):1533–1539. doi: 10.1128/JCM.00061-17
12. Qi R., Huang Y., Liu J., Sun Y., [et al.]. Global Prevalence of Asymptomatic Norovirus Infection: A Meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2018; 2(3):50–58. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.09.001
13. Khokhlova N.I., Kapustin D.V., Krasnova E.I., Izvekova I.Ya. Norovirus infection (literature review). *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2018; 10(1):5–14. (In Russ.)
14. Pronko N.V. Modern aspects of acute intestinal infections of viral etiology in children. *Aktual'naâ Infektsiologiya*. 2018; 6(2):93–97. doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131096 (In Russ.)
15. Robiloti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(1):134–64.
16. Blazevic V., Malm M., Honkanen H., Knip M. [et al.]. Development and maturation of norovirus antibodies in childhood. *Microbes and Infection*. 2016; 18(4):263–269. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.12.004
17. Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2017; 188(3):363–370.
18. Beal S.G., Tremblay E.E., Toffel S., et al. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health-care costs. *J Clin Microbiol*. 2017. pii: JCM.01457-17.
19. Bartnicki E., Cunha J.B., Kolawole A.O., Wobus C.E. Recent advances in understanding noroviruses. *F1000Res*. 2017; 26(6):79. doi:10.12688/f1000research.10081.1.eCollection
20. Galasiti Kankanamalage A.C., Weerawarna P.M., Kim Y., et al. Anti-norovirus therapeutics: a patent review (2010–2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2016; 26(3):297–308.

Статья поступила 15.05.24

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

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

Клинические особенности энтеропатогенного эшерихиоза у детей раннего возраста

ХАРЧЕНКО Г. А., КИМИРИЛОВА О. Г.

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

Энтеропатогенный эшерихиоз (ЕПЕС) до настоящего времени остается одной из частых причин развития гастроинтестинальной патологии у детей раннего возраста и в зависимости от серовара ЕПЕС может протекать тяжело с развитием неотложных состояний, угрожающих жизни больного.

Цель: установить клинические особенности энтеропатогенного эшерихиоза у детей раннего возраста, в зависимости от степени тяжести заболевания.

Методы исследования: проведен анализ клинических и лабораторных данных 105 случаев ЕПЕС у детей раннего возраста, лечившихся в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахань в течение 2013–2023 гг.

Результаты: Установлено, что заболевание чаще вызывалось сероварами ЕПЕС O₁₁₁ (59%), O₅₅ (32,4%). Легкие и среднетяжелые формы ЕПЕС составляли 74,3%. Для тяжелых форм ЕПЕС (25,7%) характерны: острое начало; фебрильная лихорадка у 66,7% больных в течение 7,9 ± 0,4 дней; многократная рвота (91,3%); диарея в течение 9,9 ± 1,8 дней с частотой стула более 10 раз в сутки (59,3%) обильного, водянистого характера (96,3%); обезвоживание II–III степени (88,9%); наличие дисбиоза кишечника (96%). У 45,7% детей ЕПЕС протекал в среднетяжелой форме, для которой были характерны субфебрильная лихорадка (93,7%) в течение 5,8 ± 0,9 дней; рвота в течении 2–3 дней (85,4%); диарея водянистого характера до 10 раз в сутки (68,7%) продолжительностью 5,9 ± 0,8 дней; обезвоживание I–II степени (85,4%); дисбиоз кишечника (52%). Отличием легких форм ЕПЕС (28,6%) являлись: отсутствие лихорадки (70%), рвоты (60%), обезвоживания (100%), наличие дисбиоза кишечника только у 16% детей. Характер лихорадки, частота рвоты, в начале заболевания и в последующем, позволяет судить о тяжести болезни, возможной ее продолжительности, эффективности лечения. Повышение температуры тела до фебрильных цифр, на 2–4-й день болезни, свидетельствует о развитии тяжелой формы ЕПЕС.

Ключевые слова: энтеропатогенный эшерихиоз, дети раннего возраста, клиника, диагностика, лечение

Clinical features of enteropathogenic escherichiosis in young children

Kharchenko G. A., Kimirilova O. G.

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

Enteropathogenic escherichiosis (EPEC) remains to date one of the common causes of the development of gastrointestinal pathology in young children and, depending on the serovar, EPEC can be severe with the development of urgent conditions threatening the patient's life.

The purpose of the study: to establish the clinical features of enteropathogenic escherichiosis (EPEC) in young children, depending on the severity of the disease.

Materials and methods: the analysis of clinical and laboratory data of 105 cases of EPEC in young children treated at the Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A.M. Nichoga in Astrakhan during 2013–2023 was carried out.

The results: According to the results of our study, it was found that the disease was more often caused by serovars EPEC O₁₁₁ (59%), O₅₅ (32,4%). Mild and moderate forms of EPEC were 74,3%. Severe forms of HERES (25,7%) are characterized by: acute onset, prolonged (7,9 ± 0,4 days) febrile fever (66,7%); repeated vomiting (91,3%), diarrheal frequency for 9,9 ± 1,8 days with a stool frequency of more than 10 times a day (59,3%) of an abundant, watery nature (96,3%), dehydration of II–III degree (88,9%), the presence of intestinal dysbiosis (96%). In 45,7% of children, EPEC occurred in a moderate form, characterized by subfebrile fever (93,7%) for 5.8 ± 0,9 days, vomiting for 2–3 days (85,4%), watery diarrhea up to 10 times a day (68,7%) lasting 5,9 ± 0,8 days, dehydration of I–II degree (85,4%), intestinal dysbiosis (52%). The difference between mild forms of EPEC (28,6%) was the absence of fever (70%), vomiting (60%), dehydration (100%), and the presence of intestinal dysbiosis in only 16% of children. The nature of the fever, the frequency of vomiting, at the beginning of the disease and subsequently, allows us to judge the severity of the disease, its possible duration, and the effectiveness of treatment. An increase in body temperature to febrile figures, on the 2nd–4th day of the disease, indicates the development of a severe form of EPEC.

Keywords: enteropathogenic escherichiosis, EPEC, young children, clinic, diagnosis, treatment

Для цитирования: Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинические особенности энтеропатогенного эшерихиоза у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2024; 23(3):40–44. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-40-44

For citation: Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Clinical features of enteropathogenic escherichiosis in young children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(3):40–44. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-40-44

Информация об авторах:

Харченко Геннадий Андреевич (Kharchenko G.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Kharchenkoga@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7764-0995>

Кимирилова Ольга Геннадьевна (Kimirilova O.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Olgakim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) у детей остается высокой [1, 2] с увеличением в последние годы ОКИ, вызванных условно-патогенными бактериями (УПБ) и превалированием в возрастной структуре заболевших детей раннего возраста [3, 4]. Энтеропатогенные *E. coli* (ЕПЕС) относятся к условно-патогенным бактериям [5], поэтому чаще вызывают заболевание у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании [6]. Женское молоко содержит высокие концентрации IgA, лактоферрин, лизоцим, что препятствует адгезии эшерихий

к эпителию кишечника, их росту и возможности развития заболевания [7]. Предрасполагающими факторами для развития эшерихиоза являются анатомо-физиологические особенности пищеварительной системы у детей грудного и раннего возраста: невысокая кислотность и ферментативная активность функции желудка, недостаточное развитие слюнных желез и др. [8, 9]. По данным Горелова А.В. и соавт. (2013), Либенко В.Н. (2016) [6, 10] в настоящее время отмечается увеличение количества среднетяжелых форм эшерихиоза до 70% и более и уменьшение легких и тяжелых форм болезни. На территориях, где преобладают

E. coli O111:H2, количество тяжелых форм может достигать 40%, а наличие микст-инфекции увеличивает частоту среднетяжелых и тяжелых форм эшерихиоза в 2 и более раза. Тяжелые формы эшерихиоза протекают с выраженным токсикозом и обезвоживанием, продолжительной диареей, с выделением возбудителя из кала [6, 10, 11]. Лечение энтеропатогенного эшерихиоза проводится в соответствии с тяжестью состояния больного, его преморбидного фона и возраста. При легких и среднетяжелых формах заболевания используются энтеросорбенты, пробиотики, энтеральные иммуноглобулины в комплексе с оральной регидратацией, нифуроксазидом или его аналогами, а при тяжелых формах эшерихиоза применяются антибиотики цефалоспоринового ряда (цефтриаксон, цефиксим и др.), макролиды (азитромицин) и др. [4, 12].

Показаниями к оральной регидратации являются ОКИ, протекающие с водянистым стулом, компенсированным или субкомпенсированным обезвоживанием (дегидратация I–II степени). Для оральной регидратации ОКИ у детей, ВОЗ рекомендуются гипосмолярные растворы (220–245 мОсм/л) «Гидровит», «Гастролит с экстрактом ромашки», «Регидрон Био» и другие, из которых на Российском фармацевтическом рынке есть только «Регидрон Био» [13, 14].

Цель исследования: установить клинические особенности энтеропатогенного эшерихиоза у детей раннего возраста в зависимости от формы тяжести заболевания.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 105 детей с энтеропатогенным эшерихиозом в возрасте до 3 лет, в том числе 84 (80%) в возрасте до 12 месяцев, находившихся на лечении в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахани в период с января 2013 г. по декабрь 2023 г. включительно. Диагноз эшерихиоза подтвержден положительными результатами бактериологического исследования фекалий и/или ПЦР-скрининга кала на бактериальные и вирусные кишечные инфекции. Критериями тяжести энтеропатогенного эшерихиоза являлись: выраженность интоксикации, обезвоживания, частота стула. Степень дегидратации оценивали с использованием клинической шкалы дегидратации CDS (Clinical Dehydration Scale): 0 баллов — дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов — легкая дегидратация, 5–8 баллов — дегидратация средней и тяжелой степени. Исследование кала на микробный пейзаж проводилось бактериологическим методом. Всем больным проводились общеклинические исследования: общий анализ крови, мочи, копроскопия кала, биохимическое исследование крови. В исследование включали только пациентов с моноинфекцией энтеропатогенного эшерихиоза.

У родителей обследуемых детей в период стационарного лечения было получено письменное, добровольное, информированное согласие на проведение исследования и использование полученных результатов с научной целью.

Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (2013).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета «Statistica 6,0 (StatSoft, USA)». Количественные показатели оценивали по среднему арифметическому значению и стандартному отклонению. Степень достоверности средних величин количественных

показателей — по *t*-критерию Стьюдента, качественных показателей — с помощью критерия χ^2 -квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что в возрастной структуре больных эшерихиозом преобладали дети первого года жизни — 84 (80%), а на долю детей от 1 до 3-х лет приходился только 21 (20%) случай заболевания. Мальчиков было — 57 (54,3%), девочек — 48 (45,7%).

Из 105 детей, 87 (83%) находилось на искусственном и смешанном вскармливании, 38 (36,2%) имели сопутствующие заболевания: 11,4% — гипохромную анемию, 7,6% — рахит, 10,5% — экссудативный диатез, 6,7% — гипотрофию.

У 62 (59%) пациентов заболевание было вызвано сероваром *E. coli* O111, у 34 (32,4%) — O55, у 5 (4,8%) — O127, у 4 (3,8%) — O119. Легкая степень тяжести эшерихиоза отмечалась у 30 (28,6%), среднетяжелая — у 48 (45,7%), тяжелая — у 27 (25,7%) пациентов. Средний возраст детей с легкой степенью тяжести — $17,6 \pm 6,2$ мес., среднетяжелой — $14,2 \pm 3,2$ мес., тяжелой — $5,3 \pm 1,6$ мес. ($p < 0,05$) по сравнению с легкой и среднетяжелой формой.

Повышение температуры тела до $38,2 \pm 0,3^\circ\text{C}$ с первого дня заболевания установлено у всех больных с легкой степенью тяжести, в 93,7% — среднетяжелой, 33,3% — тяжелой формой эшерихиоза. На 2-4-й день температура снижалась до $37,2^\circ\text{C}$ или нормальных цифр и в последующие дни у больных легкой формой энтеропатогенного эшерихиоза оставалась стойко нормальной. У 18 (66,7%) больных тяжелой формой температура тела повышалась до $39,6 \pm 0,4^\circ\text{C}$ с одновременным ухудшением общего состояния, нарастанием токсикоза, увеличением частоты рвоты и стула (табл. 1).

Лихорадка у больных с тяжелой формой эшерихиоза носила ремиттирующий характер и сохранялась в течение $7,9 \pm 0,4$ дней. У больных среднетяжелыми формами лихорадка до $38,3 \pm 0,2^\circ\text{C}$ сохранялась в течение 2–4-х дней с последующим снижением до $37,3 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и общей продолжительностью до $5,8 \pm 0,9$ дней.

Периодический субфебрилитет $37,2 \pm 0,2^\circ\text{C}$ до 2-х недель и более был характерен для затяжного течения эшерихиоза с неоднократным повторным выделением возбудителя. Повышение температуры тела до фебрильных цифр на 2–4-ый день болезни свидетельствовало о развитии тяжелой формы эшерихиоза.

В первый день заболевания стул учащался до 10 раз в сутки у 63 (60%), от 10 до 20 раз — у 26 (25%), более 20 раз — у 16 (15%) пациентов (табл. 1). Характер стула был разнообразным. При остром начале заболевания стул становился кашицеобразным с комочками непереваренной пищи, примесью слизи и зелени, что чаще встречалось у больных легкими формами эшерихиоза. Наличие слизи в кале объясняется гиперфункцией бокаловидных клеток кишечника, зелень — повышением бродильных процессов в кишечнике с переводом билирубина в биливердин. У больных среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания характер стула был водянистым, обильным. При развитии

Таблица 1. Характеристика и частота встречаемости основных симптомов энтеропатогенного эшерихиоза в зависимости от степени тяжести
Table 1. Characteristics and frequency of occurrence of the main symptoms of enteropathogenic escherichiosis, depending on the severity

Клинические признаки	Форма тяжести		
	Легкая, n = 30 Абс./%	Среднетяжелая, n = 48 Абс./%	Тяжелая, n = 27 Абс./%
Продолжительность лихорадки в днях: субфебрильная фебрильная	3,1 ± 0,7* 9/30* —	5,8 ± 0,9 45/93,7 3/6,3	7,9 ± 0,4** 9/33,3** 18/66,7**
Продолжительность диареи: частота стула до 10 раз в сутки более 10 раз в сутки	4,7 ± 1,1 30/100 —	5,9 ± 0,8 33/68,7 15/31,3	9,9 ± 1,8** 11/40,7** 16/59,3
Характер испражнений	Кашицеобразный — 30/100	Водянистый — 48/100	Обильный водянистый — 27/100
Рвота	12/40*	41/85,4	26/96,3
Синдром интоксикации	Выражен слабо — 7/23; отсутствует — 23/77	Выражен умеренно — 48/100	Выражен резко — 27/100
Эмоциональный тонус (сон, аппетит, поведение)	Не страдает — 30/100	Нарушен умеренно — 48/100	Нарушен резко — 27/100
Синдром обезвоживания: отсутствует дегидратация — I степени дегидратация — II степени дегидратация — III степени	30/100* — —	7/14,6 22/45,8 19/39,6	3/11,1** 15/55,6 9/33,3

* — статистически значимые различия между легкой и среднетяжелой формой ($p < 0,05$); ** — среднетяжелой и тяжелой ($p < 0,05$)

пареза кишечника каловые массы становились комковатыми, желтого цвета, с большим количеством слабо окрашенной жидкости. После впитывания жидкости в подгузник кал казался нормальным. С течением заболевания водянистый характер стула сменялся кашицеобразным со слизью.

Рвота появлялась в первые 24 часа заболевания у 79 (72,5%) и чаще отмечалась у больных среднетяжелой и тяжелой формой эшерихиоза (табл.1). У больных с легкой формой рвота в первые сутки заболевания была не более 2–х раз. На следующий день рвота отсутствовала и больше не возобновлялась. При среднетяжелых формах частота рвоты была 3–4 раза в сутки, периодически повторялась в течение 2–3 дней от начала болезни. У больных с тяжелой формой на 4–5-ый день болезни рвота приобретала упорный характер, повторялась после каждого приема пищи или жидкости или без связи с этими факторами, что являлось следствием токсического поражения ЦНС, а у части больных пареза кишечника. Частота рвоты, ее динамика, продолжительность определяли тяжесть заболевания.

Выраженный токсикоз был характерен для больных с тяжелой формой болезни, достигал максимальных проявлений на 2–4-ый день болезни. Основными его симптомами являлись: кратковременное возбуждение (14,8%), вялость (92,6%), адинамия (29,6%), мышечная гипотония (44%), тахикардия (96,3%), приглушенность сердечных тонов (100%), снижение артериального давления (26%), мраморность кожных покровов (44%), олигурия (37%), появление в моче белка, цилиндров, эритроцитов (40,7%), парез кишечника (26%).

Наличие обезвоживания было у 68 (64,7%) пациентов. У больных легкой степенью тяжести эшерихиоза обезвоживание отсутствовало, среднетяжелой установлено у 41 (85,4%) из 48, тяжелой — у 27 (100%) пациентов (табл. 1). Наличие гипотонического обезвоживания установлено у 10 (14,7%), гипертонического — у 26 (38,2%), изотоничес-

кого — у 32 (47,1%) из 68 пациентов с дегидратацией (табл. 2).

Клинико-лабораторными отличиями гипертонического обезвоживания от гипотонического и изотонического являлись: наличие возбуждения (73%), фебрильной лихорадки (73%), одышки (27%), жажды (92%), повышение концентрации натрия и калия в плазме крови.

Для больных с гипотоническим типом обезвоживания характерны нарушения гемодинамики (тахикардия, глухость сердечных тонов, снижение АД), вялость, адинамия, отсутствие жажды, олигурия, снижение концентрации натрия и калия в плазме крови. Основным отличием изотонического типа обезвоживания являлось отсутствие существенных отклонений концентрации натрия и калия в плазме крови от показателей нормы (табл. 2). Наличие дисбиоза кишечника было установлено у 56 (53,3%) пациентов. У больных легкой формой у 5 (16,7%) из 30, среднетяжелой — у 25 (52%) из 48, тяжелой — у 26 (96,3%) из 27 пациентов. Снижение количества бифидобактерий и лактобацилл до 10^7 – 10^8 имелось у 39 (69,6%), кишечной палочки до 10^6 — у 27 (48,2%), рост стафилококка, протей в 10^2 – 10^4 — у 22 (39,3%), 10^6 – 10^7 — у 15 (26,8%) пациентов, что соответствует критериям I–II степени дисбактериоза кишечника.

Проводившееся в нашем исследовании лечение: диета с уменьшением объема пищи при легких формах до 20%, при среднетяжелых до 30–50%, при тяжелых до 50–75% с постепенным восстановлением объема питания на 4–5-й день болезни. Кормление детей с легкими формами проводилось адаптированными смесями, овощными пюре, кашами на воде (с учетом возраста). При среднетяжелых и тяжелых формах адаптированными смесями и низколактозными смесями в соотношении 1:1 или 2:1. С 5 дня болезни при положительной динамике питание по возрасту с исклю-

Таблица 2. Частота встречаемости клинико-лабораторных признаков в зависимости от вида обезвоживания при энтеропатогенном эшерихиозе у детей раннего возраста

Table 2. The frequency of clinical and laboratory signs depending on the type of dehydration in enteropathogenic escherichiosis in young children

Признак	Вид обезвоживания		
	Гипотонический, n = 10 абс./%	Гипертонический, n = 26 абс./%	Изотонический, n = 32 абс./%
Сознание	вялость 6/60, адинамия 4/40	возбуждение 19/73 вялость 7/27	вялость 21/65 сонливость 11/35
Температура тела °С	37,5 ± 0,4 °С; 7/70	39,2 ± 0,6 °С; 19/73	37,8 ± 0,9 °С; 25/78
Тахикардия	9/90	24/92	32/100
Глухость сердечных тонов	10/100	26/100	32/100
АД: снижено	5/50	2/8	2/6
повышено	1/10	16/61	4/13
нормальное	4/40	8/31	26/81
Одышка	—	7/27	—
Жажда	—	24/92	8/25
Сухость слизистых рта: имеется	8/80	21/81	6/18
отсутствует	2/20	5/19	26/82
Тургор ткани: снижен	4/40	20/77	31/97
Олигоурия	7/70	4/15	6/18
Концентрация Na ⁺ в крови	ниже нормы	выше нормы	на нижней границе нормы
Концентрация K ⁺ в крови	ниже нормы	выше нормы	на нижней границе нормы

содержание Na в плазме крови в норме — 122–152 ммоль/л, K — 4,0–5,0 ммоль/л, соотношение Na:K = 30:1

чением цельного молока [15]. Оральная регидратация проводилась в 2 этапа (экстренная и поддерживающая) с расчетом количества жидкости исходя из степени обезвоживания по общим правилам [13, 14] в комплексе с энтеросорбентами – диосмектит по 1–2 пакетика в сутки. Ферментотерапия применялась в период расширения диеты с учетом изменений копрограммы. Препаратом выбора являлся панкреатин (мезим-форте, креон, пангрол).

У пациентов с дисбиозом кишечника применялись пробиотики: лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (аципол); лактобактерии ацидофильные (лактобактерин); *Bacillus cereus* IP 5832 (бактисубтил); бифидобактерии лонгум + Энтерококкус фациум (бифиформ) в течение 5–10 дней в зависимости от его выраженности [16, 17, 18]. Комплексная терапия тяжелых форм энтеропатогенного эшерихиоза включала: внутривенное введение растворов исходя из степени и типа обезвоживания, нифуроксазид по 100 мг (2,5 мл суспензии) 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней, комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) для энтерального применения по 1 дозе 1 раз в сутки в течение 5 дней или интести-бактериофаг по 5–10 мл энтерально 3 раза в день в течение 7 дней [19, 20].

Заключение

Частота выявления эшерихиоза у детей в последние годы уменьшилась, что связано с низким уровнем его подтверждения бактериологическим методом исследования, диагностической ценности серологических методов, отсутствием возможности широкого применения

исследования кала методом ПЦР-реакции в клинической практике. По данным Горелова А.В. и соавт. [10], в последние годы клиника эшерихиоза изменилась. Чаще имеет место острое начало, фебрильная и продолжительная лихорадка, наличие патологических примесей в стуле. Реже встречается рвота, обезвоживание. Уменьшились частота стула и продолжительность диареи. Сократилось количество легких и тяжелых форм болезни. В возрастной структуре больных увеличилась доля детей в возрасте от 1 до 3 лет. По результатам нашего исследования установлено, что энтеропатогенным эшерихиозом чаще болели дети первого года жизни (80%), находившиеся на искусственном и смешанном вскармливании (82,9%) и имевшие сопутствующую патологию (36,2%). Этиологическим фактором болезни чаще являлись серовары энтеропатогенного эшерихиоза O111 (59%), O55 (32,4%). Легкие и среднетяжелые формы энтеропатогенного эшерихиоза составляли 74,3%. Фебрильная лихорадка (66,7%), многократная рвота (91,3%), диарея в течение 9,9 ± 1,8 дней с частотой стула более 10 раз в сутки (59,3%), обезвоживание II–III степени (88,9%), дисбиоз кишечника (96,3%) чаще встречались при тяжелых формах энтеропатогенного эшерихиоза по сравнению с аналогичными признаками у больных среднетяжелой формой, для которой характерно наличие субфебрильной лихорадки (93,7%), рвоты в течение 2–3 дней (85,4%), диареи с частотой стула до 10 раз в сутки (68,7%) и продолжительностью 5,9 ± 0,8 дней, обезво-

живания I—II степени (85,4%), дисбиоза кишечника (52%) при статистической значимости различиях этих признаков у больных тяжелой и среднетяжелой формой ($p < 0,05$). Отличием легких форм эшерихиоза (28,6%) являлись: отсутствие лихорадки (70%), рвоты (60%), обезвоживания (100%), наличие дисбиоза кишечника только у 16,7%

больных. Полученные нами результаты позволяют считать, что клиническая картина энтеропатогенного эшерихиоза у детей грудного возраста остается классической, а ее изменения зависят от возраста ребенка, серовара эшерихий, преморбидного фона и других факторов.

Список литературы:

1. Лобзин Ю.В., Рачкова С.В., Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Федоров В.В. Динамика инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации в 2017–2018 годах. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21(3):340–350.
2. Здравоохранение в России. М.: Стат. сб. Росстат.; 2022.
3. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций у детей в Астраханской области: результаты ретроспективного исследования. Детские инфекции. 2020; 3:44–50. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-44-50>
4. Валишин Д.А., Просвиркина Т.Д., Лартунин С.А., Хабелова Т.А., Кутуев О.И. Острые кишечные инфекции в практике врача педиатра: учебное пособие. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ; 2020.
5. Etefia E.U. Virulence markers, phylogenetic evolution, and molecular techniques of uropathogenic Escherichia coli. J. Nat Sci Med. 2020; 3:13–22.
6. Либенко, В.Н. Клинико-эпидемиологические особенности эшерихиозов у детей на современном этапе. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016; 1:148–151.
7. Дементьева Ю.Д. Иммунологические аспекты грудного вскармливания. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 4:19–238.
8. Старостина Л.С., Яблокова Е.А. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств. Русский медицинский журнал. 2017; 19:1335–1340.
9. Ким Д.В., Ким О.В. Физиология пищеварения у детей. Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. 2022; 5:947–952.
10. Горелов А. В., Бондарева А. В. Эволюция эшерихиозов у детей за 25 лет. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013; 5:46–50.
11. Барibaева Б.И., Касимов И.А., Халилова З.Т. Некоторые клинические аспекты и сравнительная характеристика энтеропатогенных и энтероинвазивных эшерихиозов у детей. Узбекский мед. журнал. 2021; 1:16–22.
12. Гончар Н.В. Эшерихиозы у детей: проблемы диагностики и лечения. Медицина экстремальных ситуаций. 2020; 22(2):148–156.
13. Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А. Клиническая эффективность гипосмолярного перорального раствора C. Lactobacillus GG для регидратации при кишечных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2015; 1:20–26. DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-1-20-26
14. Бехтерева М.К., Раздьяконова И.В., Семенова С.Г., Иванова В.В. Регидратационная терапия — основа лечения острых кишечных инфекций у детей. Медицинский совет 2017; 4:11–15. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4 15
15. Горелов А.В., Петров В.А., Родионова Н.В. Выбор лечебного питания у детей при кишечных инфекциях. Медицинский совет. 2021; 1:143–47. DOI:10.21518/2079-701X-2021-1-143-147
16. Ермоленко К.Д., Болдырева Н.П., Ермоленко Е.И. Пробиотики в терапии острых кишечных инфекций у детей. Фарматека. 2020; 9:68–73. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.9.68-73>
17. Izma Z., Rabia N. Comparison of traditional and probiotic yogurt in relation to their impact on pediatric acute diarrhea patients. J Food Proces Preservat. 2022; 46(11):e17138. Doi: 10.1111/jfpp.17138
18. Olayanju A., Mellor D., Khatri Y., Pickles N. The efficacy of fermented foods in the treatment and management of diarrhoeal diseases: a systematic review and meta-analysis. Nutrit Health. 2023; 29(1):71–83. Doi: 10.1177/02601060221095678
19. Гончар Н.В., Марданлы С.Г., Ермоленко К.Д. и др. Эффективность и безопасность применения препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в терапии эшерихиозов у детей. Журнал Инфектологии. 2021; 13(1):71–77. DOI:10.22625/2072-6732-2021-13-1-71-77
20. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Инфекционные заболевания у детей: протоколы диагностики и лечения, профилактика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2022.

References:

1. Lobzin Y.V., Rachkova S.V., Skripchenko N.V., Uskov A.N., Fedorov V.V. Dynamics of infectious diseases in children in the Russian Federation in 2017–2018. Medicina Ekstremal'nyh Situacij=Emergency Medicine. 2019; 21(3):340–350. (in Russ.)
2. Health in Russia. Moscow: Stat.sb. Rosstat.; 2022. (in Russ.)
3. Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections in children in the Astrakhan region: the results of a retrospective study. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 3:44–50. (in Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-44-50>
4. Valishin D.A., Prosvirkina T.D., Lartunin S.A., Khabelova T.A., Kutuev O.I. Acute intestinal infections in the practice of a pediatrician: a textbook. Ufa: BSMU Federal State Budgetary Educational Institution; 2020. (in Russ.)
5. Etefia E.U. Virulence markers, phylogenetic evolution, and molecular techniques of uropathogenic Escherichia coli. J. Nat Sci Med. 2020; 3:13–22.
6. Libenko, V.N. Clinical and epidemiological features of escherichiosis in children at the present stage. Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2016; 1:148–151. (in Russ.)
7. Dementieva Y.D. Immunological aspects of breastfeeding. Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015; 4:19–238. (in Russ.)
8. Starostina L.S., Yablokova E.A. Features of the functioning of the digestive system in young children: correction of the most common disorders. Russkij Medicinskij Zhurnal=Russian Medical Journal. 2017; 19:1335–1340. (in Russ.)
9. Kim D.V., Kim O.V. Physiology of digestion in children. Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. 2022; 5:947–952. (in Russ.)
10. Gorelov A.V., Bondareva A.V. Evolution of escherichiosis in children over 25 years. Epidemiology and Infectious Diseases. Aktual'nye Voprosy=Current Issues. 2013; 5:46–50. (in Russ.)
11. Baribaeva B.I., Kasimov I.A., Khalilova Z.T. Some clinical aspects and comparative characteristics of enteropathogenic and enteroinvasive escherichiosis in children. Uzbekskij Med. Zhurnal=Uzbek. Med. Journal. 2021; 1:16–22. (in Russ.)
12. Gonchar N.V. Escherichiosis in children: problems of diagnosis and treatment. Medicina Ekstremal'nyh Situacij=Emergency Medicine. 2020; 22(2):148–156. (in Russ.)
13. Uchaykin V.F., Novokshonov A.A. Clinical efficacy of hypoosmolar oral solution of C. Lactobacillus GG for rehydration in intestinal infections in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2015; 1:20–26. (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-1-20-26
14. Bekhtereva M.K., Razdyakonova I.V., Semenova S.G., Ivanova V.V. Rehydration therapy is the mainstay of treatment of acute intestinal infections in children. Medicinskij Sovet=Medical Advice. 2017; 4:11–15. (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4 15
15. Gorelov A.V., Petrov V.A., Rodionova N.V. The choice of therapeutic nutrition in children with intestinal infections. Medicinskij Sovet=Medical Advice. 2021; 1:143–47. (in Russ.) DOI:10.21518/2079-701X-2021-1-143-147
16. Ermolenko K.D., Boldyreva N.P., Ermolenko E.I. Probiotics in the treatment of acute intestinal infections in children. Farmateka=Pharmateca. 2020; 9:68–73. (in Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.9.68-73>
17. Izma Z., Rabia N. Comparison of traditional and probiotic yogurt in relation to their impact on pediatric acute diarrhea patients. J Food Proces Preservat. 2022; 46(11):e17138. Doi: 10.1111/jfpp.17138
18. Olayanju A., Mellor D., Khatri Y., Pickles N. The efficacy of fermented foods in the treatment and management of diarrhoeal diseases: a systematic review and meta-analysis. Nutrit Health. 2023; 29(1):71–83. Doi: 10.1177/02601060221095678
19. Gonchar N.V., Mardany S.G., Ermolenko K.D., etc. The efficacy and safety of the drug «Nifuroxazid- EKO» in the treatment of escherichiosis in children. Zhurnal Infektologii= Journal of Infectology. 2021; 13(1):71–77. (in Russ.). DOI:10.22625/2072-6732-2021-13-1-71-77
20. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Infectious diseases in children: protocols of diagnosis and treatment, prevention. Rostov-n-Don: Phoenix, 2022. (in Russ.)

Статья поступила 14.01.2024

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.



Редкие инфекции перинатального периода

ФАДЕЕВА А. А., САРКИСЯН Е. А., МОЛОЧКОВА О. В., ЕГОРОВА Н. Ю., КОМАРОВА А. А., МУЩЕРОВА Д. М., ХОХЛОВА А. П., САВАТЕЕВА О. И., ШУМИЛОВ П. В.

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

Врожденные вирусные инфекции — одна из актуальных проблем современной неонатологии. Виремия, как одна из стадий инфекционного процесса, обуславливает антенатальное гематогенное инфицирование плода с высоким риском поражения различных органов и систем. Наиболее частыми проявлениями врожденных вирусных инфекций являются: задержка внутриутробного развития (ЗВУР), микро- или макроцефалия, гидроцефалия, гепатоспленомегалия, пневмония, костные поражения, экзантема и гематологические отклонения. Несмотря на неспецифичность клинических проявлений, выявление этиологического фактора нередко является необходимым этапом для определения дальнейшей тактики ведения новорожденного. **Материалы и методы:** проведен обзор наиболее актуальной отечественной и зарубежной литературы о вирусе лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМВ) и вирусе Зика. **Результаты:** врожденные инфекции, обусловленные ЛХМВ и вирусом Зика, обладают сходными клиническими проявлениями. Лабораторные и инструментальные методы исследования позволяют провести дифференциальную диагностику, определить прогноз и тактику ведения пациента.

Ключевые слова: внутриутробное инфицирование, врожденная вирусная инфекция, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Зика, врожденный синдром Зика, микроцефалия, внутричерепные кальцификаты

Rare perinatal infections

Fadeeva A. A., Sarkisyan H. A., Molochkova O. V., Egorova N. Yu., Komarova A. A., Mushcherova D. M., Khokhlova A. P., Savateeva O. I., Shumilov P. V.

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

Congenital viral infections are one of the pressing issues in modern neonatology. Due to the fact that viremia is a common stage in the infection process, the fetus is at high risk of intrauterine hematogenic infection, which can harm various organs and systems. The most frequently observed manifestations of congenital viral infections are: intrauterine growth restriction (IUGR), micro- and macrocephaly, fetal hydrocephalus, hepatosplenomegaly, pneumonia, bone lesions, rash and haematological abnormalities. Even though these clinical manifestations are not specific, identifying the etiological factor is often a necessary step to determine the future management of the newborn. **The aim** of this paper is to collect and summarize literary data on lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) and Zika virus. **Results:** congenital infections caused by LCMV and Zika virus share similar clinical features. Laboratory and instrumental diagnostic methods facilitate carrying out the differential diagnosis and establishing prognosis and the best clinical approach to the patient.

Keywords: intrauterine infection, congenital viral infection, lymphocytic choriomeningitis virus, Zika virus, congenital Zika syndrome, microcephaly, intracranial calcification

Для цитирования: Фадеева А.А., Саркисян Е.А., Молочкова О.В., Егорова Н.Ю., Комарова А.А., Мущерова Д.М., Хохлова А.П., Саватеева О.И., Шумилов П.В. Редкие инфекции перинатального периода. *Детские инфекции*. 2024; 23(3):45-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-45-54

For citation: Fadeeva A.A., Sarkisyan H. A., Molochkova O.V., Egorova N.Yu., Komarova A.A., Mushcherova D.M., Khokhlova A.P., Savateeva O.I., Shumilov P.V. Rare perinatal infections. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):45-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-45-54

Информация об авторах:

Фадеева Анастасия Андреевна (Fadeeva A.), ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; anastasifade@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-0614-9215>

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

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

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

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

Мущерова Диана Максимовна (Mushcherova D.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; diana.mushcherova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

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

Саватеева Ольга Ильинична (Savateeva O.), ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; olgasawa00@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1842-4154>

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

В последнее время особое внимание медицинской науки, а в частности — неонатологии и вирусологии, обращено на редкие инфекции перинатального периода, приводящие к серьезным и даже фатальным поражениям различных органов и систем. К ним относятся внутриутробные инфекции (ВУИ), вызванные вирусом Зика и вирусом лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМВ). Несмотря на то, что данные вирусные агенты не характерны для территории нашего государства, непрерывающийся рост

туризма, в том числе в эндемичные районы, а также расширение ареалов обитания комаров-переносчиков и грызунов обуславливают возрастающий риск рождения детей с данными перинатальными инфекциями.

Цель: анализ и суммирование актуальных данных о вирусе Зика и ЛХМВ, обсуждение их клинических проявлений и методов диагностики, а также оценка прогноза и определение тактики ведения пациентов. **Материалы и методы:** проведен обзор отечественной и зарубежной ли-

тературы, опубликованной в период с 1933 по 2024 годы с использованием баз данных PubMed, Scopus, научной библиотеки eLibrary.Ru, а также учебных пособий Red Book и Avery's Diseases of the Newborn, по следующим ключевым словам: «врожденная вирусная инфекция», «вирус лимфоцитарного хориоменингита», «вирус Зика», «микроцефалия», «внутричерепные кальцификаты». Поиск охватывал клинические исследования, наблюдения, методы лабораторной и инструментальной диагностики, а также данные о прогнозе и лечении врожденных инфекций, вызванных ЛХМВ и вирусом Зика.

Вирус лимфоцитарного хориоменингита. Вирус лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМВ) представляет собой оболочечный вирус, имеющий округлую, овальную или плеоморфную форму, с диаметром от 110 до 130 нм. Состоит из двух сегментированных частей генома с отрицательной цепью РНК: большой (L) и малой (S), которые кодируют 4 белка: нуклеопротеин (NP), предшественник гликопротеина оболочки (GPC), матриксный цинк-связывающий белок (Z) и большую РНК-зависимую РНК-полимеразу (L) [1–4]. Вирус относится к семейству *Arenaviridae*, роду *Mammarenavirus*. Описано несколько штаммов ЛХМВ с различными вариантами тканевого тропизма [5].

ЛХМВ был выделен в 1933 году американскими учеными Ч. Армстронгом (Armstrong C) и Р. Лилли (Lillie R) из спинномозговой жидкости больного менингоэнцефалитом во время вспышки в Сент-Луисе, штате Миссури, США [6]. Врожденная ЛХМВ-инфекция со смертельным исходом через 12 дней после рождения была впервые зарегистрирована Komgower G. et al в Англии в 1955 году у новорожденного с течением менингоэнцефалита [7].

Следует отметить, что аренавирусы, включая ЛХМВ, сыграли важную роль в развитии иммунологии и иммунопатологии. Концепции иммунологической толерантности сформированы при изучении мышей, хронически инфицированных ЛХМВ [8]. В настоящее время ЛХМВ нашел применение в качестве вектора при разработке вакцин, в частности — против вируса папилломы человека [9].

Эпидемиология. Основным хозяином и естественным резервуаром ЛХМВ являются грызуны, в частности — мыши и хомяки [5, 10, 11]. Также течение лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) экспериментально продемонстрированы на моделях кроликов, собак, свиней и других видов млекопитающих [3]. Благодаря исследованиям Liu Z et al. на северо-востоке Китая выявлен еще один резервуар ЛХМВ — клещи *D. silvarum* и *H. japonica* [12].

У мышей, инфицированных внутриутробно, иммунный ответ не формируется, что ведет к хронической, бессимптомной, пожизненной инфекции и постоянному выделению вируса через естественные выделения: носовые, слюну, молоко, сперму, мочу и фекалии [5, 11]. Заражение человека происходит при непосредственном контакте с грызунами, их биологическими секретами, а также при укусах [5, 10]. Известны случаи трансплантационного и трансплацентарного инфицирования [7, 10, 11].

ЛХМВ распространен по всему миру с преобладанием в странах Европы и Северной Америки [13]. Другие представители семейства аренавирусов эндемичны для стран

Африки и Южной Америки, у людей могут приводить к развитию тяжелой геморрагической лихорадки [14].

Диапазон серопозитивности к ЛХМВ среди взрослого населения составляет от 1% до 15%. Данный показатель варьирует в зависимости от географических регионов, достигая наивысших значений в местах с высокой популяцией грызунов [5, 10]. В Хорватии IgG были обнаружены в сыворотке у 6,8% обследованных пациентов, в южном Ираке — у 8,6%, а в странах Центральной Африки — у 21,5% [15–17]. Среди грызунов антитела к ЛХМВ обнаружены у 2,9–66,0% мышей и у 0,40–25,0% крыс [18]. В венгерских исследованиях РНК ЛХМВ обнаружена в ликворе у 2,7% пациентов с инфекциями ЦНС неуточненной этиологии [19].

В странах с умеренным климатом заболеваемость ЛХМ носит осенне-зимнюю сезонность, что связано миграцией диких грызунов в жилые помещения [7, 10, 18]. Задokumentированы случаи ЛХМ у людей, контактировавших с домашними и лабораторными грызунами [10, 20].

Патогенез. Репликация ЛХМВ осуществляется во входных воротах или в регионарных лимфатических узлах. Затем наступает стадия виремии и гематогенного распространения вируса в паренхиматозные органы и ЦНС [10]. Проникновение ЛХМВ в клетку происходит поэтапно. Первый этап — интернализация, осуществляется через рецептор-лигандное взаимодействие между вирусным гликопротеином (GP) и α -дистрогликаном (α -DG) — рецептором на цитоплазматической мембране клетки-хозяина. После интернализации вируса наступает этап слияния с мембраной эндосомы клетки-мишени. Слияние ЛХМВ с эндосомальной мембраной обусловлено действием GP и осуществляется при низком уровне pH. Согласно последним исследованиям, не менее важную роль в патогенезе проникновения ЛХМВ в клетку-мишень играет мембранный белок эндолин (CD164) [21, 22].

Предполагается, что патогенез ЛХМВ-опосредованного повреждения головного мозга основан на комбинации вирус-индуцированного лизиса и иммуноопосредованного вторичного повреждения клеток ЦНС вследствие инфильтрации CD8+ Т-клеток и последующего высвобождения цитокинов [10]. Нейротропные свойства ЛХМВ наиболее выражены в отношении нейробластов. Инфицирование митотически активных нейробластов в перивентрикулярной области мозга плода может приводить к формированию перивентрикулярных кальцификатов (ПВК) [18]. Репликация вируса в эндимимальных клетках и перивентрикулярном зародышевом матриксе приводит к развитию некротизирующего эпандимита, обструкции водопровода и развитию гидроцефалии [18]. Предположена роль ЛХМВ в нарушении миграции нейронов у плода, что может приводить к формированию пороков развития извилин головного мозга [18, 23]. Примечательно, что разные штаммы ЛХМВ обладают различными паттернами инфекции, невропатологией, иммунными реакциями и клинической картиной заболевания [24].

Клиническая картина. Приобретенная ЛХМВ-инфекция (ЛХМВИ) у беременной женщины в большинстве случаев протекает бессимптомно, реже наблюдается разви-

тие клинических проявлений легкой степени тяжести в виде неспецифического гриппоподобного симптомокомплекса [1, 5, 10].

Инкубационный период составляет от 6 до 20 дней. Наиболее распространенные симптомы в период разгара заболевания включают лихорадку, общее недомогание, тошноту, рвоту, миалгию, головную боль, фарингит, кашель и полилимфаденопатию [5, 10]. В ряде случаев наблюдается прогрессирование заболевания с развитием менингита или менингоэнцефалита [1, 5, 10]. Полное выздоровление при легком и среднетяжелом течении заболевания в большинстве случаев наступает в течение 1–3 недель [5].

Иммунокомпрометированные лица подвержены более тяжелому течению ЛХМВИ с развитием энцефалита, судорог, паралича и других осложнений [25]. Трансплантационная передача ЛХМВ возможна при пересадке инфицированных паренхиматозных органов и может привести к развитию тяжелой генерализованной инфекции, сопровождаемой гепатитом и мультисистемной органной недостаточностью, что нередко требует дифференциальной диагностики с геморрагической лихорадкой Ласса, возбудителем которой также является вирус из семейства *Arenaviridae* [5].

Трансплацентарная передача ЛХМВ происходит примерно в 25% случаев инфицирования матери во время беременности, в основном в течение первого и второго триместров, однако интранатальный путь не может быть исключен. Внутриутробная ЛХМВ-инфекция ассоциирована с высоким риском антенатальной гибели плода, развития структурных аномалий ЦНС и зрительного аппарата. Инфицирование на более ранних сроках коррелирует с более тяжелым течением заболевания и формированием критических пороков у плода, что обусловлено более активным иммунным ответом плаценты в отношении ЛХМВ на поздних сроках и, как следствие, более низким уровнем трансплацентарной передачи ЛХМВ в третьем триместре [26].

Наиболее часто про врожденной ЛХМВИ регистрируются гидроцефалия (до 100%), хориоретинит (до 90%) и ПВК [5, 10, 26]. Другие аномалии развития ЦНС включают микроцефалию (30%) или макроцефалию (40%), порэнцефалические и перивентрикулярные кисты, гипоплазию мозжечка. Среди аномалий глаз могут встречаться хориоретинальные рубцы, атрофия зрительного нерва, нистагм, эзотропия или экзотропия, лейкокория, катаракта и микрофтальмия. Большинство инфицированных младенцев рождаются в срок с весом, соответствующим гестационному возрасту или превышающим его [10].

Уровень летальности среди детей с врожденной ЛХМВ-инфекцией достигает 35% к двухлетнему возрасту. Среди выживших наблюдается высокий процент формирования долгосрочных неврологических и/или офтальмологических нарушений [26, 27].

В работе Ansari N et al. описывается клинический случай поздней диагностики врожденной ЛХМВИ у 5-месячного мальчика с эзотропией правого глаза. При офтальмоскопии обнаружены умеренно бледный диск

зрительного нерва и атрофические участки поражения глазного дна, соответствующие рубцам вдоль макул обоих глаз. В ходе дообследования была выполнена компьютерная томография головы, выявлены обширные области потери объема головного мозга на уровне теменных, затылочных и задних височных долей с аномальной извилистостью, поражение заднего супратенториального белого вещества. Также были описаны два очага дистрофической кальцификации по латеральному краю правого хвостатого ядра, еще один очаг располагался вдоль эпендимальной поверхности правого бокового желудочка. Серологические методы диагностики позволили ретроспективно установить у ребенка перинатальную ЛХМВ-инфекцию [28]. Приведенный клинический случай подчеркивает важность своевременного выявления ЛХМВ и проведения дифференциальной диагностики с такими инфекциями перинатального периода как врожденный токсоплазмоз и врожденная цитомегаловирусная инфекция, в связи со схожестью клинической картины.

Диагностика. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет обнаружить нуклеиновые кислоты ЛХМВ в крови и содержимом мазков из носоглотки и ротоглотки на ранних стадиях заболевания. У пациентов с поражением ЦНС возможно выделение вируса из ликвора [5]. У большинства новорожденных, инфицированных внутриутробно, молекулярно-генетически вирус не обнаруживается, поэтому для диагностики перинатальной ЛХМВИ применяют серологические методы исследования [5, 10, 18]. Рекомендуется определение титров антител класса IgM и IgG методом парных сывороток как у ребенка, так и у матери. Обнаружение IgG у новорожденного неспецифично и может быть следствием персистенции материнских антител. Оценка динамики титра антител в парных сыворотках позволяет верифицировать диагноз [18].

Лабораторные отклонения в острой фазе ЛХМВИ неспецифичны и могут включать лейкопению, тромбоцитопению и незначительное повышение активности печеночных трансаминаз [5, 10, 19]. Характерной чертой ликворограммы в острой стадии ЛХМВИ является плеоцитоз, возможно снижение уровня глюкозы и умеренное повышение уровня белка [5, 19].

Лечение и профилактика. Этиотропная терапия в настоящее время не разработана [10]. Зарубежные исследования показали эффективность умифеновира и человеческих моноклональных антител в терапии ЛХМВИ *in vitro* [18].

Профилактика инфицирования ЛХМВ неспецифична и основана на уменьшении контактов с грызунами. Специфическая профилактика в виде мультивалентных кандидатных аренавирусных вакцин находится на данный момент в стадии разработки, в перспективе смогут применяться для специфической профилактики ЛХМВ-инфекции.

Вирус Зика. Вирус Зика (*Zika virus*, ZIKV) — это оболочечный одноцепочечный несегментированный РНК-вирус с положительной цепью, относящийся к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae* [29–31]. Геном вируса состоит из одной открытой рамки считывания, кодирующей один полипротеин, который расщепляется клеточными ферментами и вирусными протеазами на 10 вирусных белков. В их

число входят три структурных белка (оболочечный (E), мембранный (M) и капсидный (C)), образующих вирусную частицу, и семь неструктурных (NS) белков (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5), участвующих в обработке, репликации и сборке новых вирусных частиц [30–34]. Установлена прямая корреляция между уровнем белка NS1 в сыворотке крови и тяжестью заболевания [31]. Филогенетический анализ выявил три линии распространения вируса Зика: западно-африканскую, восточно-африканскую и азиатскую [35, 36].

Впервые вирус был выделен от макаки-резус (*Macaca mulatta*) в 1947 году в лесу Зика (Zika) в Уганде [10, 29, 37]. Первые случаи Зика-вирусной инфекции у человека были зафиксированы и описаны Dick G. et al в Уганде и Танзании в 1952 году [32]. На протяжении многих лет вирус Зика считался эндемичным для стран Центральной Африки и Юго-Восточной Азии. Зарегистрированные во второй половине 20-го века случаи Зика-вирусной инфекции были единичными и характеризовались как неспецифическое лихорадочное заболевание с легким течением и благоприятным прогнозом. Однако в 2007 г. азиатская линия вируса Зика привела к возникновению масштабных вспышек в странах Азии, западной части Тихого океана, Северной и Южной Америки [10]. Первая эпидемия Зика-вирусной инфекции была зафиксирована на острове Яп в Микронезии в 2007 году. Во время эпидемии во Французской Полинезии в 2013–2014 годах впервые был описан синдром Гийена-Барре (СГБ, аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия) в контексте Зика-вирусной инфекции [31, 37]. Во время вспышки заболевания в Бразилии в 2015 году была отмечена высокая частота рождаемости детей с пороками развития от инфицированных матерей, что позволило впервые предположить возможность трансплацентарной передачи вируса Зика [30, 38]. В России вспышка Зика-вирусной инфекции была зафиксирована в феврале 2016 г. и имела завозной характер. С 2017 года по настоящий момент новых случаев Зика-вирусной инфекции в России зарегистрировано не было.

В феврале 2016 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила Зика-вирусную инфекцию чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Это решение было обусловлено установлением прямой причинно-следственной связи между Зика-вирусной инфекцией и формированием врожденных пороков развития [35, 39, 40]. Пик заболеваемости Зика-вирусной инфекцией на момент заявления ВОЗ пришелся на Тихоокеанский регион, Американские континенты и территории побережья Западной Африки: по оценкам, около 1,62 миллиона человек были инфицированы в более чем 70 странах мира [35].

Эпидемиология. Основной путь передачи — трансмиссивный. Передача вируса осуществляется с укусом комаров-переносчиков (*Aedes aegypti*, реже — *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, *Aedes africanus* и, предположительно, другими видами комаров рода *Aedes*) [29, 37]. Род *Aedes* распространен в тропических районах Азии,

Африки, Америки. В настоящее время отмечается рост распространенности комаров рода *Aedes* в Северной Америке, Европе, Китае и других регионах [4]. Остро стоит вопрос разработки эффективных инструментов для контроля распространения комаров-переносчиков [41].

Как зарубежные (Mrzljak A., Novak R., Pandak N.), так и отечественные (Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И.) авторы в своих трудах упоминают случаи передачи Зика-вирусной инфекции трансплацентарным и трансфузионным путем. Возможна передача при половых контактах [42, 43]. Высокому риску инфицирования подвержены медицинские работники лабораторных и биомедицинских служб, занимающихся диагностикой Зика-вирусной инфекции [36, 44]. Заражению половым путем в большей степени подвержены женщины [31].

Основной резервуар Зика-вирусной инфекции — человек и приматы, при этом человек также выступает в качестве основного хозяина [29]. У инфицированных лиц вирус Зика был выделен из крови и семенной жидкости, в меньшем количестве вирусные частицы были обнаружены в слюне, вагинальном секрете и грудном молоке [10].

Процент серопозитивного населения в эндемичных регионах относительно высок и составляет от 10% в Юго-Восточной Азии до 13% в Западной Африке [10].

Патофизиология. Вирус Зика обладает тропизмом к тканям нервной системы, зрительного аппарата и мочеполовой системы, включая репродуктивные органы [45]. Возможна длительная (до нескольких месяцев) персистенция вируса в структурах глаза и семенниках [36].

Механизм Зика-вирусного поражения мужских половых органов сложен и обусловлен поражением клеток Лейдига, Сертоли, сперматозоидов и их предшественников. Заражение клеток Лейдига приводит к активации тканевых макрофагов, высвобождению медиаторов воспаления, разрушению плотных контактов и нарушению целостности гемато-тестикулярного барьера [30]. Инфицирование и репликация вируса Зика в сперматозоидах обуславливает возможность передачи половым путем [30, 46].

Исследования Komarasamy T. et al. продемонстрировали, что вирус Зика обладает высокой степенью тропизма к плацентарным трофобластам и может приводить к развитию хронического плацентита [47]. Инфицирование тканей плаценты вирусом Зика приводит к разрушению децидуальной оболочки и ворсинок хориона. В процесс вовлекаются также эндотелиальные клетки, клетки Хофбауэра и цитотрофобласты. Вирус Зика способен преодолевать гематоплацентарный барьер, что обуславливает возможность его вертикальной передачи [30, 47]. Вирус Зика также способен проникать через гематоэнцефалический барьер. У плода вирус Зика эффективно инфицирует нервные стволовые клетки в течение первого триместра беременности. Поражение нервной системы обусловлено высвобождением провоспалительных цитокинов с последующим повреждением тканей нервной системы, апоптозом клеток и снижением нейрогенеза [30, 34]. Казачинская Е.И. и соавторы описывают случаи развития внутриутробной инфекции только у одного из плодов при многоплодной беременности, что позволяет предполо-

жить наличие генетического фактора в восприимчивости к инфицированию вирусом Зика [31]. Все описанные на данный момент в научной медицинской литературе случаи врожденной Зика-вирусной инфекции обусловлены азиатской линией вируса [10, 29]. Предположительно, антенатальное инфицирование вирусами Зика африканского происхождения приводит к формированию тяжелых пороков развития, несовместимых с жизнью, и прерыванию беременности [10].

Гликопротеин Е вируса Зика имеет домен, схожий по структуре с доменом компонента системы комплемента C1q. Формирование у инфицированных людей аутоантител к C1q может приводить к развитию СГБ [31].

Способность вируса Зика к инфицированию и репликации в остеокластах человека может приводить к уменьшению остеокластогенеза и резорбции кости [48].

Недавние исследования указывают на потенциальную роль некоторых перинатальных вирусных инфекций в разрушении субклеточных транскриптов у хозяина. В частности, в современной неонатологии и медицине были опубликованы статьи Volpe J. et al и Leon K. et al демонстрирующие механизм экспрессии гена, ответственного за белок Frem2, при участии РНК-связывающего белка UPR1 вируса Зика [49, 50].

Клиническая картина. В большинстве случаев (до 80%) заболевание протекает бессимптомно [29, 37, 40]. Инкубационный период составляет от 3 до 14 дней, в среднем — 6 дней. Клинические симптомы неспецифичны и сохраняются до 7 дней [10, 29, 33]. Наиболее частыми проявлениями Зика-вирусной инфекции у взрослых являются лихорадка, головная боль, артралгия, миалгия, конъюнктивит, боли в поясничной области и пятнисто-папулезная экзантема, сопровождающаяся зудом [10, 29, 33, 42]. Согласно данным Доброхотовой Ю.Э. и соавторов, иммунитет после перенесенной Зика-вирусной инфекции стойкий, пожизненный [42]. Среди осложнений после перенесенного заболевания нередко встречается СГБ, которому характерно множественное поражение периферических нервов, клиническая картина при этом варьирует от прогрессирующей слабости до паралича. В процесс вовлекаются преимущественно нижние конечности. По данным Казачинской Е.И. и соавторов, до 10% случаев СГБ после перенесенной Зика-вирусной инфекции являются инвалидизирующими [31].

При антенатальном инфицировании врожденные аномалии развития формируются в 6–17% случаев, в 14% случаев заболевание приводит к внутриутробной гибели плода и прерыванию беременности. Ранняя неонатальная смертность среди детей с врожденной Зика-вирусной инфекцией достигает 4–7% [10]. Клинические результаты работы Ades A. et al демонстрируют наиболее неблагоприятный прогноз при инфицировании плода на ранних сроках гестации [51]. Классический врожденный синдром Зика включает в себя аномалии развития головного мозга и глаз, сопровождается формированием врожденных контрактур (косопласты, артрогриппоза) и приводит к развитию стойких неврологических осложнений в постнатальном периоде [29, 39, 52]. Среди пороков развития ЦНС у детей с перинатальной Зика-вирусной инфекцией

наиболее часто регистрируются субкортикальные кальцификаты, вентрикуломегалия, аномалии развития извилин, агенезия мозолистого тела и гипоплазия мозжечка [10, 29, 39]. Со стороны органов зрения отмечаются микрофтальмия, катаракта, хориоретинальная атрофия, внутриглазные кальцификаты, гипоплазия зрительного нерва. В исходе врожденного синдрома Зика у детей могут наблюдаться нарушения зрения и слуха. В последующем возможны нарушения глотания, тремор, раздражительность, гипер- или гипотония. [29, 39]. Микроцефалия в исходе врожденного синдрома Зика может как прогрессировать, так и самопроизвольно разрешаться без последствий для развития нервной системы [29].

Клинический случай перинатальной Зика-вирусной инфекции в своей работе приводят Cachay R. et al. В ходе эпидемии вируса Зика в Перу в 2019 г. описан клинический случай заболевания 27-летней беременной женщины. Первые симптомы, возникшие на 10-й неделе беременности, включали зудящую генерализованную сыпь, недомогание и лихорадку. Диагноз Зика-вирусной инфекции был подтвержден методом ПЦР. На 36-й неделе гестации родился мальчик с выраженной микроцефалией, ретрогнатией, вальгусной девиацией нижних конечностей и косопластостью слева. На компьютерной томографии головы выявлялись признаки дисгенезии мозолистого тела, лиссэнцефалии, расширения затылочных рогов боковых желудочков и кальцификаты белого вещества лобного отдела головного мозга и базальных ганглиев. На магнитно-резонансной томографии признаки дисмиелинизации и генерализованной пахигиирии. Электроэнцефалограмма демонстрировала асимметричную низкочастотную активность, преимущественно в левом полушарии без пароксизмов. По результатам эхокардиографии выявлена легкая гипертрофическая кардиомиопатия с диастолической дисфункцией и косвенными признаками легочной гипертензии. По данным рентгенографии нижних конечностей обнаружено отклонение продольной оси и двусторонняя внутренняя ротация, а ультразвуковое исследование тазобедренных суставов показало начальные признаки дисплазии II типа по Графу [52]. Данный клинический случай подчеркивает серьезные последствия заражения Зика-вирусной инфекцией на ранних сроках гестации. Клинические проявления со стороны центральной нервной системы схожи с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, а изменения со стороны опорно-двигательного аппарата свойственны также врожденной краснухе, что подчеркивает важность проведения дифференциальной диагностики данных инфекций с врожденным синдромом Зика [10, 29].

Диагностика. Согласно рекомендациям зарубежных специалистов из эндемичных для данного заболевания стран, Зика-вирусную инфекцию следует подозревать при наличии характерных клинических (острое начало лихорадки, экзантема, артралгия и/или конъюнктивит) и анамнестических (пребывание в эндемическом районе в течение 14 дней до дебюта заболевания) данных [29]. Основным методом диагностики — обнаружение РНК вируса Зика в сыворотке крови и моче методом ПЦР. Образцы для ис-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика врожденных вирусных инфекций [10, 29]
Table 1. Differential diagnosis of congenital viral infections [10, 29]

Клинический симптом	ЦМВ	ВПГ	Вирус Зика	ЛХМВ
Микроцефалия	+	+	+	+
Вентрикуломегалия	+	+	+	+
Внутричерепные кальцификаты	Перивентрикулярно	Перивентрикулярно	Субкортикально	Перивентрикулярно
Хориоретинит	+	+	+	+
Нейросенсорная тугоухость	+	+	+	+
Гепатоспленомегалия	+	+	—	+
Неиммунная водянка	+	+	+	+
ЗВУР	+	+	+	—
Контрактуры	—	—	+	—
Гематологические нарушения	Анемия, тромбоцитопения, лейкопения	Тромбоцитопения	—	—
Поражение почек	+	+	—	—
Поражения кожи	Сыпь по типу «черничного кекса»	Везикулы	—	—
Желтуха	+	+	—	+
Судороги	+	+	+	—

следования должны быть собраны не позднее 14 суток после появления первых симптомов. Обнаружение вируса Зика в моче возможно в течение более длительного периода — до 7 суток после его исчезновения из сыворотки [37]. Серологическая диагностика основана на определении специфических антител класса IgM и целесообразна в случае получения отрицательного результата ПЦР или по прошествии более чем 14 суток, с момента начала заболевания [29]. Интерпретация серологических тестов в диагностике Зика-вирусной инфекции затруднительна ввиду возможной перекрестной реакции антител с другими генетически родственными вирусами из семейства *Flaviviridae* (вирусы желтой лихорадки, лихорадки Денге, лихорадки Западного Нила) [37]. Лабораторные отклонения при острой инфекции часто неспецифичны и могут включать лейкопению, тромбоцитопению и повышение активности печеночных трансаминаз [10, 29].

Рекомендовано внедрение многократной ПЦР-диагностики в программу скрининга для всех беременных женщин в группе риска по инфицированию вирусом Зика — предлагается проведение исследования всем женщинам с длительным вероятным контактом с источником инфекции при первичном обращении в женскую консультацию, и дважды в течение беременности. Серологические методы диагностики не рекомендованы для проведения скрининга среди беременных женщин ввиду возможной персистенции IgM до нескольких месяцев [29].

Лабораторное определение Зика-вирусной инфекции применяется в эндемичных регионах и проводится в кратчайшие сроки всем новорожденным с клиническими проявлениями, соответствующими врожденному синдрому Зика, а также новорожденным от матерей с подтвержден-

ной или вероятной Зика-вирусной инфекцией. Дети от матерей с возможным контактом с вирусом Зика должны быть обследованы на предмет Зика-вирусной инфекции вне зависимости от результатов лабораторной диагностики матери. Для диагностики Зика-вирусной инфекции у новорожденных применяют как молекулярно-генетические, так и серологические методы (ИФА). Исследование ликвора методами ПЦР и ИФА целесообразно при наличии симптоматики со стороны ЦНС, либо при возникновении необходимости в заборе цереброспинальной жидкости по другим причинам. Исследование ликвора на предмет Зика-вирусной инфекции проводится вне зависимости от результатов ПЦР сыворотки и мочи [29].

За детьми, перенесшими врожденную Зика-вирусную инфекцию, устанавливается длительное диспансерное наблюдение с регулярной оценкой показателей физического и нервно-психического развития, оценкой зрения и слуха [29].

Лечение. Этиотропная терапия на настоящий момент не разработана [10, 29, 30]. Лечение пациентов с Зика-вирусной инфекцией основано на поддерживающей и симптоматической терапии. Все инфицированные дети нуждаются в физическом покое и адекватном питьевом режиме. Для купирования лихорадки предпочтительно использование жаропонижающих препаратов, а при выраженном зуде рекомендуется применение антигистаминных препаратов [29, 53]. Дети с врожденным синдромом Зика требуют мультидисциплинарного подхода и длительного наблюдения медицинскими специалистами из-за высокого риска задержек развития в раннем возрасте и формирования осложнений заболевания [53].

Основой терапии Зика-ассоциированного СГБ является применение терапевтического плазмафереза и внутривенного человеческого иммуноглобулина [53].

Профилактика. Специфическая профилактика Зика-вирусной инфекции находится на стадии активной разработки. Более 10 вакцин перешли ко II фазе клинических испытаний [10, 30, 31, 41]. Тем не менее, существующая общемировая тенденция к снижению заболеваемости Зика-вирусной инфекцией затрудняет проведение клинических испытаний на II и III фазах, что замедляет процесс разработки эффективной и безопасной вакцины [53].

Наиболее эффективный метод неспецифической профилактики на данный момент — избегание посещения эндемичных районов, распространенность Зика-вирусной инфекции в мире значительно снизилась в период пандемии COVID-19. Применение же репеллентов и москитных сеток способствует снижению риска инфицирования в регионах с высокой распространенностью вируса Зика [10, 29]. Для предотвращения передачи вируса половым путем рекомендовано применение барьерных методов контрацепции, а в случае подтвержденного инфицирования — полное воздержание от половых контактов в течение 2 месяцев для женщин и 3 месяцев для мужчин [10, 29, 53].

Дифференциальная диагностика редких перинатальных инфекций. Дифференциальная диагностика перинатальных инфекций, обусловленных ЛХМВ и вирусом Зика, представляет собой сложный процесс, требующий учета клинических и лабораторных данных, а также обстоятельств возникновения заболевания. Клинические проявления перинатальных вирусных инфекций варьируемы и малоспецифичны. Симптомы могут включать в себя лихорадку, головную боль, общее недомогание, миалгии, артралгии, возможна неврологическая симптоматика. В связи с малоспецифичностью клинических проявлений у матери и схожестью симптомов у новорожденных, необходимо проведение дифференциальной диагностики с перинатальными инфекциями, вызванными герпесвирусами — цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусами простого герпеса (ВПГ), и другими вирусными агентами [10]. В таблице 1 представлены дифференциально-диагностические особенности врожденных вирусных инфекций. Таблица создана на основании существующих современных источников [10, 29].

При проведении клинической диагностики необходимо обратить внимание на наличие и расположение внутричерепных кальцификатов: так, для Зика-вирусной инфекции, в отличие от других перинатальных вирусных инфекций, характерна их субкортикальная локализация. Наличие врожденных контрактур также свидетельствует о вероятной Зика-вирусной инфекции [29, 39].

Рождение ребенка с массой тела, превышающей срок гестации, и неспецифическими клиническими проявлениями позволяет заподозрить ЛХМВ-инфекцию — для других внутриутробных вирусных инфекций, напротив, характерно наличие ЗВУР [10].

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата у новорожденных с Зика-вирусной инфекцией и врожденной краснухой схожи, что требует проведения дифференциальной диагностики [10, 29, 52].

Применение специфических методов лабораторной диагностики позволяет достоверно установить этиологический агент заболевания и облегчает проведение дифференциальной диагностики [5, 10, 18, 29, 37].

Заключение

Несмотря на небольшую частоту ЛХМВ и вируса Зика в структуре перинатальных вирусных инфекций в России, их своевременная диагностика играет ключевую роль в определении прогноза для новорожденных. С ростом туризма и расширением ареалов распространения векторов передачи этих инфекций, возрастает риск их возникновения в регионах с низкой распространенностью. Учитывая слабую специфичность клинических проявлений данных инфекций, их включение в дифференциально-диагностический ряд при ведении новорожденных с признаками перинатальной вирусной инфекции представляется оправданным и важным шагом для сохранения здоровья детей и матерей. Обследование новорожденных с патологией ЦНС, зрительного и слухового аппаратов должно учитывать широкий дифференциально-диагностический спектр, включающий в себя вирус Зика и ЛХМВ. Настоящий обзор подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработки новых методов диагностики и лечения перинатальных инфекций, вызванных ЛХМВ и вирусом Зика. Продолжающийся рост числа случаев этих инфекций в различных регионах мира указывает на актуальность проблемы и требует срочных мер по улучшению профилактики, диагностики и лечения.

Список литературы:

1. Caly L, Porter AF, Chua J, Collet JP, Drudoice JD, Catton MG et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2022 Aug; 28(8):1713–1715. DOI: 10.3201/eid2808.220119
2. Mehl C, Wylezich C, Geiger C, Schauerte N, Mätz-Rensing K, Nessler A et al. Reemergence of Lymphocytic Choriomeningitis Mammarenavirus, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2023 Mar; 29(3):631–634. DOI: 10.3201/eid2903.221822
3. Fornůsková A, Hladlovská Z, Macholán M, Piálek J, de Bellocq JG. New Perspective on the Geographic Distribution and Evolution of Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021 Oct; 27(10):2638–2647. DOI: 10.3201/eid2710.210224
4. Castellar A, Guevara M, Rodas JD, Londoño AF, Arroyave E, Díaz FJ et al. First evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (Arenavirus) infection in

References:

1. Caly L, Porter AF, Chua J, Collet JP, Drudoice JD, Catton MG et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2022 Aug; 28(8):1713–1715. DOI: 10.3201/eid2808.220119
2. Mehl C, Wylezich C, Geiger C, Schauerte N, Mätz-Rensing K, Nessler A et al. Reemergence of Lymphocytic Choriomeningitis Mammarenavirus, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2023 Mar; 29(3):631–634. DOI: 10.3201/eid2903.221822
3. Fornůsková A, Hladlovská Z, Macholán M, Piálek J, de Bellocq JG. New Perspective on the Geographic Distribution and Evolution of Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021 Oct; 27(10):2638–2647. DOI: 10.3201/eid2710.210224
4. Castellar A, Guevara M, Rodas JD, Londoño AF, Arroyave E, Díaz FJ et al. First evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (Arenavirus) infection in

- Mus musculus rodents captured in the urban area of the municipality of Sincelejo, Sucre, Colombia. *Biomedica*. 2017 Apr 1; 37(0):75–85. Spanish. DOI: 10.7705/biomedica.v37i2.3226
5. Vilbic-Cavlek T, Savic V, Ferenc T, Mrzljak A, Barbic L, Bogdanic M et al. Lymphocytic Choriomeningitis-Emerging Trends of a Neglected Virus: A Narrative Review. *Trop Med Infect Dis*. 2021 May 25; 6(2):88. DOI: 10.3390/tropicalmed6020088
 6. Armstrong C, Lillie RD. Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Public Health Rep*. 1934; 49:1019–1027 DOI: 10.2307/4581290
 7. Komrower GM, Williams BL, Stones PB. Lymphocytic choriomeningitis in the newborn; probable transplacental infection. *Lancet*. 1955. DOI: 10.1016/s0140-6736(55)91066-7
 8. Wilson MR, Peters CJ. Diseases of the central nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses. *Handb Clin Neurol*. 2014; 123:671–81. DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00033-X
 9. Schmidt S, Bonilla WV, Reiter A, Stemeseder F, Kleissner T, Oeler D et al. Live-attenuated lymphocytic choriomeningitis virus-based vaccines for active immunotherapy of HPV16-positive cancer. *Oncoimmunology*. 2020 Sep 15; 9(1):1809960. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1809960
 10. Taylor Sawyer, Christine A. Gleason Avery's Diseases of the Newborn. 11th Edition — March 20, 2023.
 11. Tevaearai F, Moser L, Pomar L Prenatal Diagnosis of Congenital Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection: A Case Report. *Viruses*. 2022; 14:2586. DOI: 10.3390/v14112586
 12. Liu Z, Li L, Wang D, Zhang L, Liang X, Wang Z et al. Molecular detection and phylogenetic analysis of lymphocytic choriomeningitis virus in ticks in Jilin Province, northeastern China. *J Vet Med Sci*. 2023 Mar 28; 85(3):393–398. DOI: 10.1292/jvms.22-0441
 13. Lavergne A, de Thoisy B, Tirera S, Donato D, Bouchier C, Catzeflis F et al. Identification of lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus in house mouse (*Mus musculus*, Rodentia) in French Guiana. *Infect Genet Evol*. 2016 Jan; 37:225–30. DOI: 10.1016/j.meegid.2015.11.023
 14. N'Dilimabaka N., Berthet N, Rougeron V, Mangombi JB, Durand P, Maganga GD et al. Evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) in Domestic mice in Gabon: risk of emergence of LCMV encephalitis in Central Africa. *J Virol*. 2015 Jan 15; 89(2):1456–60. DOI: 10.1128/JVI.01009-14
 15. Vilbic-Cavlek T, Oreski T, Korva M, Kolaric B, Stevanovic V, Zidovec-Lepej S et al. Prevalence and Risk Factors for Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection in Continental Croatian Regions. *Trop. Med. Infect. Dis*. 2021; 6:67. DOI: 10.3390/tropicalmed6020067
 16. Alburkat H, Jääskeläinen AJ, Barakat AM, Hasony HJ, Sironen T, Al-Hello H et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infections and Seroprevalence, Southern Iraq. *Emerg Infect Dis*. 2020 Dec; 26(12):3002–3006. DOI: 10.3201/eid2612.201792
 17. Ushijima Y, Abe H, Ozeki T, Ondo GN, Mbadanga MJVM, Bikangui R et al. Identification of potential novel hosts and the risk of infection with lymphocytic choriomeningitis virus in humans in Gabon, Central Africa. *Int J Infect Dis*. 2021 Apr; 105:452–459. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.105
 18. Ferenc T, Vujica M, Mrzljak A, Vilbic-Cavlek T. Lymphocytic choriomeningitis virus: An under-recognized congenital teratogen. *World J Clin Cases*. 2022 Sep 6; 10(25):8922–8931. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i25.8922
 19. Pankovics P, Nagy A, Nyul Z, Juhász A, Takáts K, Boros Á et al. Human cases of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) infections in Hungary. *Arch Virol*. 2023 Oct 19; 168(11):275. DOI: 10.1007/s00705-023-05905-4
 20. Knust B, Ströher U, Edison L, Albariño CG, Lovejoy J, Armeanu E et al. Lymphocytic choriomeningitis virus in employees and mice at multipremises feeder-rodent operation, United States, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014 Feb; 20(2):240–7. DOI: 10.3201/eid2002.130860
 21. Bakkers MJG, Moon-Walker A, Herlo R, Brusuc V, Stubbs SH, Hastie KM et al. CD164 is a host factor for lymphocytic choriomeningitis virus entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022 Mar 8; 119(10):e2119676119. DOI: 10.1073/pnas.2119676119
 22. Liu J, Knopp KA, Rackaityte E, Wang CY, Laurie MT, Sunshine S et al. Genome-Wide Knockout Screen Identifies Human Sialomucin CD164 as an Essential Entry Factor for Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *mBio*. 2022 Jun 28; 13(3):e0020522. DOI: 10.1128/mbio.00205-22
 23. Anderson JL, Levy PT, Leonard KB, Smyser CD, Tychsen L, Cole FS. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: when to consider the diagnosis. *J Child Neurol*. 2014 Jun; 29(6):837–42. DOI: 10.1177/0883073813486295
 24. Plume JM, Todd D, Bonthuis DJ. Viral Strain Determines Disease Symptoms, Pathology, and Immune Response in Neonatal Rats with Lymphocytic Cho-

24. Plume JM, Todd D, Bonthius DJ. Viral Strain Determines Disease Symptoms, Pathology, and Immune Response in Neonatal Rats with Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection. *Viruses*. 2019 Jun 14; 11(6):552. DOI: 10.3390/v11060552
25. Dyal J, Gandhi S, Cossaboom CM, Leach A, Patel K, Golden M et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus in Person Living with HIV, Connecticut, USA, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2023 Sep; 29(9):1886–1889. DOI: 10.3201/eid2909.230087
26. Enninga EAL, Theiler RN. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection Demonstrates Higher Replicative Capacity and Decreased Antiviral Response in the First-Trimester Placenta. *J Immunol Res*. 2019; DOI: 10.1155/2019/7375217
27. Delaine M, Weingertner AS, Nougaiare A, Lepiller Q, Fafi-Kremer S, Favre R et al. Microcephaly Caused by Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *Emerg Infect Dis*. 2017 Sep; 23(9):1548–1550. DOI: 10.3201/eid2309.170775
28. Ansari N, Demmler-Harrison G, Coats DK, Paysse EA. Severe congenital chorioretinitis caused by congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Apr 17; 22:101094. DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101094
29. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. American Academy of Pediatrics. [summaries of infectious diseases] Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:854–861.
30. Giraldo MI, Gonzalez-Orozco M, Rajsbaum R. Pathogenesis of Zika Virus Infection. *Annu Rev Pathol*. 2023 Jan 24; 18:181–203. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034739
31. Казачинская Е.И., Волкова Н.В., Иванова А.В. Стратегии исследования патогенности вируса Зика. Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 4:6–14. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-6-14
32. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952. DOI: 10.1016/0035-9203(52)90042-4
33. Bhardwaj U, Pandey N, Rastogi M, Singh SK. Gist of Zika Virus pathogenesis. *Virology*. 2021 Aug; 560:86-95. DOI: 10.1016/j.virol.2021.04.008
34. Li K, Ji Q, Jiang S, Zhang N. Advancement in the Development of Therapeutics Against Zika Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 8; 12:946957. DOI: 10.3389/fcimb.2022.946957
35. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, Dama MF, Zhou M, Huang Y et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology*. 2020 Apr; 543:34–42. DOI: 10.1016/j.virol.2020.01.015
36. Mwaliko C, Nyaruaba R, Zhao L, Atoni E, Karungu S, Mwaui M et al. Zika virus pathogenesis and current therapeutic advances. *Pathog Glob Health*. 2021 Feb; 115(1):21–39. DOI: 10.1080/20477724.2020.1845005
37. Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Sep; 5(3):323–8. DOI: 10.1093/jpids/piw037
38. Christian KM, Song H, Ming GL. Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System. *Annu Rev Neurosci*. 2019 Jul 8; 42:249–269. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-062231
39. Crisanto-López IE, Jesús PL, López-Quecho J, Flores-Alonso JC. Congenital Zika syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2023; 80(1):3–14. English. DOI: 10.24875/BMHIM.22000110
40. Sriburin P, Sittikul P, Kosoltanapiwat N, Sirinam S, Arunsodsai W, Sirivichayakul C et al. Incidence of Zika Virus Infection from a Dengue Epidemiological Study of Children in Ratchaburi Province, Thailand. *Viruses*. 2021 Sep 10; 13(9):1802. DOI: 10.3390/v13091802
41. Ferraris P, Yssel H, Missé D. Zika virus infection: an update. *Microbes Infect*. 2019 Oct-Nov; 21(8–9):353–360. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.04.005
42. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Вирус Зика: новый фактор внутриутробного инфицирования плода. *Consilium Medicum*. 2017; 19(6): 57–61. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.57-61
43. Mrzljak A, Novak R, Pandak N, Tabain I, Franusic L, Barbic L et al. Emerging and neglected zoonoses in transplant population. *World J Transplant*. 2020; 10: 47–63 DOI: 10.5500/wjt.v10.i3.47
44. Hills SL, Morrison A, Stuck S, Sandhu K, Mason KL, Stanek D et al. Case Series of Laboratory-Associated Zika Virus Disease, United States, 2016–2019. *Emerg Infect Dis*. 2021 May; 27(5):1296–1300. DOI: 10.3201/eid2705.203602
45. Zhao Z, Li Q, Ashraf U, Yang M, Zhu W, Gu J et al. Zika virus causes placental pyroptosis and associated adverse fetal outcomes by activating GSDME. *Elife*. 2022 Aug 16; 11:e73792. DOI: 10.7554/elife.73792
46. Pletnev AG, Maximova OA, Liu G, Kenney H, Nagata BM, Zagorodnyaya T et al. Epididymal epithelium propels early sexual transmission of Zika virus
- riomeningitis Virus Infection. *Viruses*. 2019 Jun 14; 11(6):552. DOI: 10.3390/v11060552
25. Dyal J, Gandhi S, Cossaboom CM, Leach A, Patel K, Golden M et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus in Person Living with HIV, Connecticut, USA, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2023 Sep; 29(9):1886–1889. DOI: 10.3201/eid2909.230087
26. Enninga EAL, Theiler RN. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection Demonstrates Higher Replicative Capacity and Decreased Antiviral Response in the First-Trimester Placenta. *J Immunol Res*. 2019; DOI: 10.1155/2019/7375217
27. Delaine M, Weingertner AS, Nougaiare A, Lepiller Q, Fafi-Kremer S, Favre R et al. Microcephaly Caused by Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *Emerg Infect Dis*. 2017 Sep; 23(9):1548–1550. DOI: 10.3201/eid2309.170775
28. Ansari N, Demmler-Harrison G, Coats DK, Paysse EA. Severe congenital chorioretinitis caused by congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Apr 17; 22:101094. DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101094
29. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. American Academy of Pediatrics. [summaries of infectious diseases] Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:854–861.
30. Giraldo MI, Gonzalez-Orozco M, Rajsbaum R. Pathogenesis of Zika Virus Infection. *Annu Rev Pathol*. 2023 Jan 24; 18:181–203. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034739
31. Kazachinskaya E.I., Volkova N.V., Ivanova A.V. Strategies for Investigation of Zika Virus Pathogenicity. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018; 4:6–14. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-6-14 (In Russ.)
32. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952. DOI: 10.1016/0035-9203(52)90042-4
33. Bhardwaj U, Pandey N, Rastogi M, Singh SK. Gist of Zika Virus pathogenesis. *Virology*. 2021 Aug; 560:86-95. DOI: 10.1016/j.virol.2021.04.008
34. Li K, Ji Q, Jiang S, Zhang N. Advancement in the Development of Therapeutics Against Zika Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 8; 12:946957. DOI: 10.3389/fcimb.2022.946957
35. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, Dama MF, Zhou M, Huang Y et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology*. 2020 Apr; 543:34–42. DOI: 10.1016/j.virol.2020.01.015
36. Mwaliko C, Nyaruaba R, Zhao L, Atoni E, Karungu S, Mwaui M et al. Zika virus pathogenesis and current therapeutic advances. *Pathog Glob Health*. 2021 Feb; 115(1):21–39. DOI: 10.1080/20477724.2020.1845005
37. Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Sep; 5(3):323–8. DOI: 10.1093/jpids/piw037
38. Christian KM, Song H, Ming GL. Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System. *Annu Rev Neurosci*. 2019 Jul 8; 42:249–269. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-062231
39. Crisanto-López IE, Jesús PL, López-Quecho J, Flores-Alonso JC. Congenital Zika syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2023; 80(1):3–14. English. DOI: 10.24875/BMHIM.22000110
40. Sriburin P, Sittikul P, Kosoltanapiwat N, Sirinam S, Arunsodsai W, Sirivichayakul C et al. Incidence of Zika Virus Infection from a Dengue Epidemiological Study of Children in Ratchaburi Province, Thailand. *Viruses*. 2021 Sep 10; 13(9):1802. DOI: 10.3390/v13091802
41. Ferraris P, Yssel H, Missé D. Zika virus infection: an update. *Microbes Infect*. 2019 Oct-Nov; 21(8–9):353–360. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.04.005
42. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Zika virus: a new factor of intrauterine infection. *Consilium Medicum*. 2017; 19(6):57–61. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.57-61 (In Russ.)
43. Mrzljak A, Novak R, Pandak N, Tabain I, Franusic L, Barbic L et al. Emerging and neglected zoonoses in transplant population. *World J Transplant*. 2020; 10: 47–63 DOI: 10.5500/wjt.v10.i3.47
44. Hills SL, Morrison A, Stuck S, Sandhu K, Mason KL, Stanek D et al. Case Series of Laboratory-Associated Zika Virus Disease, United States, 2016–2019. *Emerg Infect Dis*. 2021 May; 27(5):1296–1300. DOI: 10.3201/eid2705.203602
45. Zhao Z, Li Q, Ashraf U, Yang M, Zhu W, Gu J et al. Zika virus causes placental pyroptosis and associated adverse fetal outcomes by activating GSDME. *Elife*. 2022 Aug 16; 11:e73792. DOI: 10.7554/elife.73792
46. Pletnev AG, Maximova OA, Liu G, Kenney H, Nagata BM, Zagorodnyaya T et al. Epididymal epithelium propels early sexual transmission of Zika virus

- in the absence of interferon signaling. *Nature Communications*. 2021. DOI:10.1038/s41467-021-22729-5
47. Komarasamy TV, Adnan NAA, James W, Balasubramaniam VRMT. Zika Virus Neuropathogenesis: The Different Brain Cells, Host Factors and Mechanisms Involved. *Front Immunol*. 2022 Mar 16; 13:773191. DOI: 10.3389/fimmu.2022.773191
 48. Mumtaz N, Koedam M, van Leeuwen JPTM, Koopmans MPG, van der Eerden BCJ, Rockx B. Zika virus infects human osteoclasts and blocks differentiation and bone resorption. *Emerg Microbes Infect*. 2022 Dec; 11(1):1621–1634. DOI: 10.1080/22221751.2022.2086069
 49. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.J. et al. (2018). Volpe's Neurology of the Newborn. *Elsevier*. DOI: 10.1016/C2010-0-68825-0
 50. Leon KE, Khalid MM, Flynn RA, Fontaine KA, Nguyen TT, Kumar GR et al. Nuclear accumulation of host transcripts during Zika Virus Infection. *PLoS Pathog*. 2023 Jan 5; 19(1):e1011070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011070
 51. Ades AE, Soriano-Arandes A, Alarcon A, Bonfante F, Thorne C, Peckham CS et al. Vertical transmission of Zika virus and its outcomes: a Bayesian synthesis of prospective studies. *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr; 21(4):537–545. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30432-1
 52. Cachay R, Schwalb A, Watanabe T, Guzman D, Jaenisch T, Guillén-Pinto D et al. Case Report: Multiorgan Involvement with Congenital Zika Syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct; 103(4):1656–1659. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0421
 53. Старцева Т.В., Каншина Н.Н., Третьякова М.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Радецкая Л.С. et al. Беременность и вирус Зика. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020; 14(2):229–238. DOI: 10.17749/2313-7347.116
 47. Komarasamy TV, Adnan NAA, James W, Balasubramaniam VRMT. Zika Virus Neuropathogenesis: The Different Brain Cells, Host Factors and Mechanisms Involved. *Front Immunol*. 2022 Mar 16; 13:773191. DOI: 10.3389/fimmu.2022.773191
 48. Mumtaz N, Koedam M, van Leeuwen JPTM, Koopmans MPG, van der Eerden BCJ, Rockx B. Zika virus infects human osteoclasts and blocks differentiation and bone resorption. *Emerg Microbes Infect*. 2022 Dec; 11(1):1621–1634. DOI: 10.1080/22221751.2022.2086069
 49. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.J. et al. (2018). Volpe's Neurology of the Newborn. *Elsevier*. DOI: 10.1016/C2010-0-68825-0
 50. Leon KE, Khalid MM, Flynn RA, Fontaine KA, Nguyen TT, Kumar GR et al. Nuclear accumulation of host transcripts during Zika Virus Infection. *PLoS Pathog*. 2023 Jan 5; 19(1):e1011070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011070
 51. Ades AE, Soriano-Arandes A, Alarcon A, Bonfante F, Thorne C, Peckham CS et al. Vertical transmission of Zika virus and its outcomes: a Bayesian synthesis of prospective studies. *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr; 21(4):537–545. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30432-1
 52. Cachay R, Schwalb A, Watanabe T, Guzman D, Jaenisch T, Guillén-Pinto D et al. Case Report: Multiorgan Involvement with Congenital Zika Syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct; 103(4):1656–1659. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0421
 53. Startseva T.V., Kanshina N.N., Tretyakova M.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Radetskaya L.S. et al. Pregnancy and Zika virus. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya=Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020; 14(2):229–238. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.116

Статья поступила 10.04.24

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

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



Висцеральная (печеночно-селезеночная) форма бартонеллеза

РОССИНА А. Л.¹, ЧУЕЛОВ С. Б.¹, КОНДРАТЕНКО Н. В.², ТЕБЕНЬКОВ А. В.², ГРУШИЦКАЯ Е. В.²,
ЗИНОВЬЕВА Н. В.², СУДАРИКОВА Е. В.², ПЕТРОВА Ю. В.², ШАМШЕВА О. В.¹

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

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

Актуальность проблемы висцеральной (печеночно-селезеночной) формы бартонеллеза у детей обусловлена тем, что заболевание является одной из причин развития т.н. «лихорадки неясного генеза», проявляется образованием очаговых поражений во внутренних органах и требует проведения антибактериальной терапии. **Целью** работы является изучение имеющихся в литературе данных, касающихся висцеральной (печеночно-селезеночной) формы бартонеллеза, и демонстрация собственных клинических случаев. **Материалы и методы:** проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 10 лет, в том числе, Интернет-ресурсов и приведены собственные клинические наблюдения за детьми с висцеральной (печеночно-селезеночной) формой бартонеллеза. **Заключение.** Висцеральная (печеночно-селезеночная) форма бартонеллеза у детей протекает с фебрильной лихорадкой, ускорением СОЭ, повышением уровня С-реактивного белка, визуализацией множественных очагов в печени, селезенке, возможно поражение легких, почек. Лечение проводится антибиотиками; обычно комбинацией различных препаратов.

Ключевые слова: бартонеллез, болезнь кошачьей царапины, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, висцеральная, печеночно-селезеночная форма, печень, селезенка, легкие, почки, гранулема, УЗИ, КТ, МРТ, рифампицин, ципрофлоксацин, азитромицин, дети

Visceral (hepatosplenic) form of bartonellosis

Rossina A. L.¹, Chuelov S. B.¹, Kondratenko N. V.², Tebenkov A. V.², Grushitskaya E. V.²,
Zinovieva N. V.², Sudarikova E. V.², Petrova Y. V.², Shamsheva O. V.¹

¹Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

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

The relevance of the problem of the visceral (hepatosplenic) form of bartonellosis in children is due to the fact that the disease is one of the causes of the development of the so-called «fever of unknown origin», manifested by the formation of focal lesions in the internal organs and requires antibacterial therapy. **The purpose** of the work is to study the data available in the literature regarding the visceral (hepatosplenic) form of bartonellosis, and to demonstrate our own clinical cases. **Materials and methods:** a review of domestic and foreign literature over the past 10 years was carried out, including Internet resources, and our own clinical observations of children with the visceral (hepatosplenic) form of bartonellosis were presented. **Conclusion.** The visceral (hepatosplenic) form of bartonellosis in children occurs with febrile fever, accelerated ESR, increased levels of C-reactive protein, visualization of multiple foci in the liver and spleen, and possible damage to the lungs and kidneys. Treatment is with antibiotics; usually a combination of different drugs.

Keywords: bartonellosis, cat scratch disease, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, visceral, hepatosplenic form, liver, spleen, lungs, kidneys, granuloma, ultrasound, CT, MRI, rifampicin, ciprofloxacin, azithromycin, children

Для цитирования: Россина А.Л., Чуелов С.Б., Кондратенко Н.В., Тебенков А.В., Грушицкая Е.В., Зиновьева Н.В., Сударикова Е.В., Петрова Ю.В., Шамшева О.В. Висцеральная (печеночно-селезеночная) форма бартонеллеза. Детские инфекции. 2024; 23(3):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-54-60

For citation: Rossina A.L., Chuelov S.B., Kondratenko N.V., Tebenkov A.V., Grushitskaya E.V., Zinovieva N.V., Sudarikova E.V., Petrova Y.V., Shamsheva O.V. Visceral (hepatosplenic) form of bartonellosis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):55-61. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-55-61

Информация об авторах:

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

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

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

Тебенков Александр Валентинович (Tebekov A.), заместитель главного врача по инфекционным заболеваниям ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2276-4592>

Грушицкая Елена Владимировна (Grushitskaya E.), врач клинический фармаколог ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского; fake@neicon.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8399-2687>

Зиновьева Наталья Валентиновна (Zinovieva N.), к.м.н., заведующая отделением аллергологии и иммунологии №1 ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6926-2055>

Сударикова Евгения Владимировна (Sudarikova E.), врач-педиатр, аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии №1 ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6557-4836>

Петрова Юлия Викторовна (Petrova Y.), врач-педиатр отделения аллергологии и иммунологии №1 ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0009-0000-3356-3633>

Шамшева Ольга Васильевна (Shamsheva O. V.), 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>

Бартонеллезы — группа инфекционных заболеваний человека, вызываемых грамотрицательными, аэробными, факультативно внутриклеточными бакте-

риями. Одной из клинических форм бартонеллеза, вызываемого *Bartonella henselae*, является т.н. болезнь кошачьих царапин (БКЦ), в типичных случаях проявляю-

ящаяся первичным аффектом и регионарным лимфаденитом [1]. В ряде случаев отмечается развитие висцеральной (печеночно-селезеночной) формы (ПСФ) с поражением внутренних органов (преимущественно, печени и селезенки) [2, 3, 4].

Целью работы является изучение имеющихся в литературе данных, касающихся висцеральной (печеночно-селезеночной) формы бартонеллеза, и демонстрация собственных клинических случаев.

Материалы и методы: проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 10 лет, в том числе, Интернет-ресурсов и приведены собственные клинические наблюдения за детьми с висцеральной (печеночно-селезеночной) формой бартонеллеза.

Результаты и их обсуждение

Диссеминированные формы бартонеллеза с поражением внутренних органов встречаются у 5–10% пациентов [2]. Обычно в патологический процесс вовлекаются печень и селезенка. Печеночно-селезеночная форма проявляется гранулематозным и/или гнойным воспалительным процессом и встречается у иммунокомпетентных пациентов, преимущественно детей, в отличие от бацилярного ангиоматоза (пелиоза), который наблюдается у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно ВИЧ-инфицированных, и проявляется ангиопрлиферативной реакцией [5].

При ПСФ может отмечаться как изолированное, так и сочетанное поражение печени и селезенки. Очаги обычно бывают множественными и могут сопровождаться увеличением внутрибрюшных лимфоузлов [4].

Клиническими проявлениями ПСФ служат лихорадка, озноб, головные боли, недомогание, потеря массы тела, боль в правом подреберье, увеличение размеров печени и селезенки [4, 5].

Первичный аффект и регионарный лимфаденит были зарегистрированы только у 35% больных с ПСФ по сравнению с 73% пациентами с БКЦ [4].

При проведении лабораторных исследований обычно отмечалось ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и некоторое повышение содержания сывороточных трансаминаз (в трети случаев), как правило, не более, чем в 5 раз, при нормальном уровне билирубина. Количество лейкоцитов в клиническом анализе крови у 3/4 больных было в пределах нормы [4, 5].

Диагноз подтверждается с помощью биопсии. Очаги (размером от 3 мм до 30 мм) можно обнаружить в печени и селезенке, даже при отсутствии гепатоспленомегалии. При гистологическом исследовании они представляют собой некротизирующие гранулемы, образованные очаговыми скоплениями активированных макрофагов с ободком из лимфоцитов и фибробластов. Характерное поражение состоит из звездчатых некрозов и микроабсцессов, окруженных внутренним слоем гистиоцитов, расположенных в виде палисады, средним слоем мононуклеаров, внешним слоем фиброзной ткани. Морфологическая характеристика поражений может

сильно различаться в пределах одного и того же образца ткани, начиная от свежих микроабсцессов до более старых фиброзирующих очагов. При пелиозном гепатите обнаруживаются пролиферативные сосудистые поражения [2, 4, 5].

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) гранулемы первоначально представлены в виде гиперэхогенных четко выраженных, однородных узелков (гранулем), которые по мере прогрессирования заболевания становятся гипоэхогенными, размытыми, неоднородными (микроабсцессы) [2, 5].

При компьютерной томографии (КТ) брюшной полости визуализируются множественные, небольшие, четко отграниченные гипо- или изоаттенуированные очаги с усилением при контрастировании. Через несколько месяцев или лет может обнаруживаться кальцификация поражений [2].

Результаты магниторезонансной томографии (МРТ) представлены меньшим числом работ. Показано, что обнаруживаются очаги низкой интенсивности на T1-взвешенных изображениях (ВИ), усиливающиеся после введения гадолиния, и поражения высокой интенсивности на T2-ВИ [2, 6].

Этиологическая расшифровка диагноза осуществляется серологическими (обнаружение специфических антител) методами. Также диагноз подтверждается молекулярно-генетическими методами исследования, т.е. при обнаружении ДНК бартонелл [4, 5].

Этиотропная терапия проводится различными группами антибактериальных препаратов, включая макролиды (азитромицин и др.), назначаемые в качестве монотерапии, а также рифампицин, фторхинолоны (ципрофлоксацин), тетрациклины, аминогликозиды, цефалоспорины, сульфаметоксазол+триметоприм, которые используются в различных комбинациях [2, 4, 7].

Описание клинико-лабораторных проявлений ПСФ бартонеллеза представлено в литературе как в виде отдельных клинических случаев, так в виде групп пациентов. Мы считаем, что публикация клинических наблюдений больных ПСФ бартонеллеза, будет способствовать накоплению наших знаний о данной, недавно еще малоизученной, форме заболевания.

В ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского в 2023–2024 г. нами наблюдалось трое больных с ПСФ бартонеллеза в возрасте 2-х лет (двое) и 5-ти лет. Далее приводим описание данных клинических примеров. Получено информированное согласие родителей.

Случай 1. Девочка В. поступила в нашу клинику в возрасте 2 лет 1 месяца на 19-й день от начала заболевания, проявлявшегося фебрильной лихорадкой (до 39°C). По месту жительства находилась на стационарном лечении: в повторных тестах отмечен лейкоцитоз, повышение концентрации СРБ. Температура снижалась на несколько дней на фоне курса цефтриаксона и курса глюкокортикостероидов с последующим повышением. При УЗИ обнаружены очаговые образования в печени.

После очередного подъема температуры тела ребенок направлен в ДГКБ №9. Из анамнеза жизни известно, что развитие протекало без особенностей, ранее девочка перенесла кишечные инфекции (дважды), острый бронхит. Имели место неоднократные контакты с кошками, имеющими доступ на улицу. Состояние при поступлении средней тяжести, лихорадит до 38°C. На осмотр реагирует негативно, плачет. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, сыпи нет; в области левого предплечья кошачья царапина, регионарного лимфаденита нет. Со стороны дыхательной и сердечнососудистой системы патологии не выявлено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень выступает на 2 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул оформленный. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

Клинический анализ крови: гемоглобин 107,3 г/л, эритроциты $4,22 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты $347,3 \times 10^9$ /л, лейкоциты $24,82 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 55,2%, эозинофилы 1,21%, базофилы 0,63%, лимфоциты 33,54%, моноциты 9,42%, СОЭ 120 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок 79,1 г/л, альбумин 41 г/л, АлАТ 35 Ед/л, АсАТ 42 Ед/л, ГПП 57 Ед/л, ЩФ 209 Ед/л, билирубин общий 6,1 мкмоль/л, билирубин конъюгированный 2,2 мкмоль/л.

Воспалительные маркеры: СРБ 164 мг/л, прокальцитонин 0,66 нг/мл. Отмечена гипергаммаглобулинемия (IgA 1,05 г/л, IgM 2,18 г/л, IgG 18,18 г/л).

При УЗИ органов брюшной полости печень и селезенка не увеличены; в паренхиме определяются множественные образования размером до 5 мм смешанной эхогенности, с неровным нечетким контуром.

При КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием нативная КТ-плотность интактной паренхимы печени не изменена. В паренхиме определяются множественные разнокалиберные гиподенсивные образования, с периферическим накоплением контрастного вещества, частично сливающиеся между собой, максимальными общими размерами до 16x11 мм. В селезенке при внутривенном контрастном усилении в паренхиме определяются множественные гиподенсивные образования максимальным размером 5x4 мм (наиболее хорошо визуализируются в венозную фазу), в отсроченную фазу большая часть изоденсивна интактной паренхиме.

При КТ органов грудной клетки в первом сегменте правого легкого определяется уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» с равномерным накоплением контрастного препарата, вероятнее всего за счет воспалительных изменений.

При МРТ органов брюшной полости с контрастированием печень в размерах не увеличена, имеет ровные, четкие контуры. В структуре паренхимы визуализируются множественные билобарные мультифокальные очаги ограничения диффузии размерами от 2,5 мм до 13 x 5–6 мм, частично сливающиеся между собой; аналогичные изменения в селезенке. На постконтрастных сканах выявленные очаги в печени имеют вид «галло».

У ребенка исключались токсоплазмоз, малярия, герпетические инфекции, ОРВИ, включая COVID-19, иерсиниозы, туберкулез, цистицеркоз. В мазке из ротоглотки выявлен пневмококк. Обнаружены антитела к *Bartonella henselae* в крови, что позволило диагностировать ПСФ Bartonella.

В качестве этиотропной терапии Bartonella проводилось лечение антибиотиками: азитромицином в течение 20 дней (первый день 120 мг, далее 60 мг в сутки), в последние 10 дней в сочетании с рифампицином (по 120 мг 2 раза в сутки); далее — кларитромицин (90 мг x 2 раза в сутки) в течение 7 дней. С учетом предполагавшейся пневмококковой пневмонии в качестве этиотропной терапии был назначен цефтаролин 150 мг x 3 раза в сутки x 7 дней.

Перед выпиской сохранялся субфебрилитет до 37,3°C количество лейкоцитов снизилось до $15,5 \times 10^9$ /л, из них нейтрофилов 67%, лимфоцитов 31,7%; СОЭ составило 118 мм/ч, СРБ 81 мг/л.

Выписана через месяц от момента госпитализации с рекомендацией продолжения приема кларитромицина в течение 5 дней. В ходе динамического наблюдения отмечена нормализация температуры тела. При повторной госпитализации спустя 6 месяцев температура тела 36,5°C, активна, контактна, печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Клинический анализ крови: гемоглобин 124,6 г/л, эритроциты $4,73 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 330×10^9 /л, лейкоциты $6,66 \times 10^9$ /л (нейтрофилов 24,9%, лимфоцитов 54,14%).

Воспалительные маркеры в пределах нормальных показателей: СРБ 0,7 мг/л, прокальцитонин 0,66 нг/мл. Сывороточные иммуноглобулины: IgA 0,83 г/л, IgM 1,3 г/л, IgG — 12,28 г/л.

Обнаружены антитела к *Bartonella henselae* класса IgG (титр > 1:1000).

При УЗИ органов брюшной полости в паренхиме обеих долей печени выявлены множественные кальцинаты диаметром до 2,2 мм. Единичные кальцинаты образуют эхографический эффект «звуковой дорожки». В паренхиме селезенки выявлены дополнительные включения в виде единичных кальцинатов до 1,2 мм.

При КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием по сравнению с предыдущим исследованием отмечается положительная динамика в виде регресса ранее выявленных очагов в паренхиме печени и селезенки с образованием кальцинатов. Визуализируемые гиподенсивные очаги с неровными и нечеткими контурами без контрастпозитивной стенки, максимальным размером до 10x6x6 мм.

При КТ органов грудной клетки очаг в правом легком не определяется.

Таким образом, у ребенка имела место ПСФ Bartonella, диагноз подтвержден обнаружением поражений при УЗИ, КТ, МРТ, антител к *Bartonella henselae* класса IgG в высоком титре. Предположительно, очаг в правом легком, первоначально расценивавшийся как пневмококковая пневмония, также мог являться прояв-

лением диссеминированного бартонеллеза. После проведения комбинированной антибактериальной терапии (азитромицин, рифампицин, кларитромицин) отмечено клиническое выздоровление с формированием кальцинатов в печени и селезенке. Выявлявшиеся при первой госпитализации значительный лейкоцитоз с нейтрофилезом, высокое содержание СРБ могли усиливаться под влиянием сопутствующей пневмококковой инфекции.

Случай 2. Мальчик К. поступил в нашу клинику в возрасте 2 лет 3 месяцев через три месяца от начала заболевания, проявлявшегося периодическими (примерно раз в две недели) подъемами температуры тела до фебрильных значений, сохранявшейся в течение нескольких дней. За неделю до госпитализации отмечено очередное повышение температуры тела (максимально до 40°C), появление жидкого стула, высыпаний на лице, животе, предплечьях, бедрах. Проведена КТ органов брюшной полости: обнаружено образование в печени.

С подозрением на абсцесс печени ребенок был направлен в ДГКБ №9. Из анамнеза жизни известно, что развитие протекало без особенностей, ранее перенес ОРВИ, инфекцию, вызванную вирусом герпеса 6 типа. Имел место контакт с кошкой 3 месяца назад.

Состояние при поступлении средней тяжести, температура 36,9°C. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, в области обеих ушных раковин, туловища, конечностей пятна розового цвета, местами сливающиеся между собой. Со стороны дыхательной и сердечнососудистой системы патологии не выявлено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень выступает на 2 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул кашицеобразный. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

Клинический анализ крови: гемоглобин 106,9 г/л, эритроциты $3,85 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты $259,9 \times 10^9$ /л, лейкоциты $5,61 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 22,66%, эозинофилы 0,29%, базофилы 0,16%, лимфоциты 73,86%, моноциты 3,02%, СОЭ 15 мм/ч. Клинический анализ мочи — без патологии.

Биохимический анализ крови: общий белок 70,6 г/л, АлАТ 82 Ед/л, АсАТ 29 Ед/л, ГГТП 43 Ед/л, ЩФ 182 Ед/л, билирубин общий 2,7 мкмоль/л.

Воспалительные маркеры: СРБ 8,4 мг/л. Сывороточные иммуноглобулины (IgA 0,18 г/л, IgM 1,58 г/л, IgG 10,29 г/л, IgE 23,35 Ед/мл).

При УЗИ органов брюшной полости печень увеличена, паренхима обычной эхогенности, в проекции V—VI сегментов правой доли печени выявлено гипозоногенное гетерогенное образование неправильной овальной формы без четких границ размерами 24x27 мм; селезенка увеличена, паренхима гомогенная, без очаговых изменений и дополнительных включений. В проекции верхнего сегмента правой почки определяется образование пониженной эхогенности, с неровными контурами, форма ближе к округлой, приблизительные размеры 11 x 9 мм.

У больного исключались малярия, герпетические инфекции, COVID-19, иерсиниозы. Бактериологический

анализ кала на кишечную группу отрицательный, но определялись антитела к *Shigella sonnei* в сыворотке крови в титре 1:400, которые свидетельствовали о перенесенном шигеллезе, так как ранее у ребенка имел место дизерейный синдром. Обнаружены антитела к *Bartonella henselae* класса IgG (титр > 1:1000), антитела к *Bartonella quintana* класса IgG (титр > 1:1000) в сыворотке крови, что позволило установить диагноз ПСФ бартонеллеза.

Этиотропная терапия в течение 10 дней проводилась цефтриаксоном (0,7 г внутривенно струйно, 2 раза в сутки).

Выписан через 7 дней с положительной динамикой клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Перед выпиской больной не лихорадил, кожные покровы обычной окраски, чистые, печень выступала на 2 см из-под края реберной дуги. Стул нормализовался. Клинических признаков поражения почек и мочевыводящих путей не отмечалось. Клинический анализ крови: гемоглобин составил 114 г/л, эритроциты $3,85 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $15,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 14,1%, лимфоциты 73,5%, СОЭ 14 мм/ч. Биохимический анализ крови: АлАТ 38 Ед/л, АсАТ 32 Ед/л. Уровень СРБ снизился до 2,2 мг/л.

При УЗИ органов брюшной полости в динамике в паренхиме V—VI сегментов печени сохраняется аваскулярное гипозоногенное гетерогенное образование неправильной округлой формы с довольно четкими контурами размерами 23x19 мм. По сравнению с предыдущим исследованием, отмечено появление гиперэхогенного ареола вокруг описанного патологического образования (толщиной от 9 до 22 мм). В проекции верхнего полюса правой почки по ее задней поверхности сохраняется аваскулярное гипозоногенное гетерогенное образование. На момент осмотра, описанное образование не имеет четких контуров, размерами 23x14 мм.

Рекомендовано было продолжить этиотропную терапию ПСФ бартонеллеза путем приема ципрофлоксацина (125 мг x 2 раза в сутки) и рифампицина (150 мг x 2 раза в сутки).

Повторная госпитализация больного произошла спустя 3 недели после выписки. За истекший период лихорадки не отмечалось. Ципрофлоксацин на дому получал в течение 3-х недель, рифампицин — двух недель (на момент поступления продолжает принимать оба препарата).

При поступлении состояние удовлетворительное, температура тела нормальная, по органам и системам — без отклонений от нормы, печень — у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови — показатели без патологических изменений; СРБ 0,2 мг/л.

При УЗИ органов брюшной полости паренхима печени гомогенна, очаговых инфильтративных образований не выявлено, паренхима селезенки гомогенная, без проявлений очаговых изменений и дополнительных включений, почки без патологии.

Рекомендовано продолжить прием рифампицина до 3 месяцев и ципрофлоксацина до 2 месяцев.

Следующая госпитализация произошла через 2 месяца. Клинических и лабораторно-инструментальных отклонений от нормы нет. Антибактериальная терапия завершена.

Таким образом, у лихорадящего больного с очаговым поражением печени обнаружены высокие титры антител к *Bartonella henselae* класса IgG и *Bartonella quintana* класса IgG, что позволили поставить диагноз ПСФ бартонеллеза. Вероятнее всего, очаговое образование в правой почке также является проявлением системного бартонеллеза. После курса комбинированной антибактериальной терапии отмечено выздоровление; при УЗИ очаговые образования не визуализируются.

Случай 3. Девочка Т. поступила в нашу клинику в возрасте 5 лет через 1,5 месяца от начала заболевания. Было отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр. Диагностирован острый тонзиллит, проводилось лечение цефиксимом. После первоначального снижения температуры тела через 10 дней отмечен повторный ее подъем. Было обнаружено увеличение подмышечных лимфоузлов справа. При лабораторных исследованиях выявлялись лейкоцитоз ($13,6 \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ до 23 мм/ч, повышение содержания СРБ (20 мг/л). При УЗИ обнаружен конгломерат подмышечных лимфоузлов справа размером 3 x 2 x 2 см с признаками деструкции. Проводилось вскрытие и дренирование подмышечного лимфаденита справа. Пациентка получала повторные курсы лечения азитромицином, ампициллином/сульбактамом + амикацином, цефепимом + линкомицином, линезолидом. При УЗИ, КТ обнаружены множественные образования в печени и селезенке.

Для исключения абсцессов печени ребенок направлен в ДГКБ №9. Из анамнеза жизни известно, что развитие протекало без особенностей, ранее перенесла ОРВИ, ветряную оспу, COVID-19, энтеровирусную инфекцию, выполнялась аденотомия. Эпидемиологический анамнез: имелся тесный контакт с уличной и домашней кошками, сопровождавшийся повреждением кожных покровов.

Состояние при поступлении средней тяжести, температура 36°C. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые, небные миндалины увеличены (1 степень). Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы патологии не выявлено. Живот мягкий, безболезненный, печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. В правой подмышечной области послеоперационная рана размерами 0,5 x 0,2 см; отека, гиперемии, отделяемого нет.

Клинический анализ крови: гемоглобин 93,3 г/л, эритроциты $4,06 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $434,6 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $14,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 52,6%, эозинофилы 1,9%, базофилы 1,26%, лимфоциты 35,9%, моноциты 8,28%, СОЭ 42 мм/ч. Клинический анализ мочи — без патологии.

Биохимический анализ крови: общий белок 70,5 г/л, альбумин 41 г/л, АлАТ 15 Ед/л, АсАТ 22 Ед/л, ГГТП 32 Ед/л, ЩФ 152 Ед/л, билирубин общий 7 мкмоль/л, билирубин конъюгированный 2,6 мкмоль/л.

Воспалительные маркеры: СРБ 61,2 мг/л. Сывороточные иммуноглобулины (IgA 1,6 г/л, IgM 2,21 г/л, IgG 9,91 г/л).

При УЗИ органов брюшной полости печень не увеличена, в паренхиме обеих долей визуализируются гипоэхогенные зоны с нечеткими контурами размером до 11,5 x 7,5 мм, в правой доле в проекции VI сегмента подкапсульно лоцируется анэхогенное образование с нечеткими контурами размером 16 x 10 x 17 мм, селезенка не увеличена, паренхима гомогенна, обычной эхогенности, в брюшной полости определяется свободная жидкость за мочевым пузырем до 30 мм.

При КТ органов брюшной полости с контрастированием печень не увеличена, контуры ее четкие ровные. В структуре паренхимы определяются множественные гиподенсные очаги округлой формы с перифокальным отеком. В очагах расположенных в VI, VII, VIII сегментах видны участки более низкой плотности в структуре (некроз). Наибольший очаг в VI сегменте размерами до 17 x 15 x 13 мм, имеет гиперденсную стенку в отсроченную фазу. Селезенка не увеличена, структура не изменена.

МРТ органов брюшной полости печень умеренно увеличена, структура неоднородна. Выявляются множественные очаговые образования, расположенные преимущественно субкапсулярно, размерами от 6 до 25 мм, МР-сигнал в центре понижен; по периферии умеренно повышен. Наибольший фокус, расположенный в VI сегменте, имеет диаметр до 25 мм, в центральных отделах с кистозными включениями. Часть очагов с признаками истинного ограничения диффузии. Селезенка не увеличена, обычно расположена; имеет ровные контуры и однородную структуру. Свободная жидкость определяется в перигепатическом пространстве, малом тазу.

У ребенка исключались малярия, токсоплазмоз, герпетические инфекции, ОРВИ, включая COVID-19, иерсиниозы, бруцеллез, клещевой боррелиоз, туберкулез.

У больного обнаружены антитела к *Bartonella henselae* класса IgG в сыворотке крови; антитела к *Bartonella quintana* класса IgG — отрицательные.

Назначена антибактериальная терапия: рифампицин (150 мг x 2 раза в сутки x 18 дней) и меропенем (500 мг 3 раза в сутки x 16 дней).

Выписана через 18 дней с положительной динамикой. По органам и системам — без отрицательных изменений; в правой подмышечной области рубец без признаков воспаления. Клинический анализ крови: гемоглобин составил 98,8 г/л, эритроциты $4,14 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $7,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 47,6%, лимфоциты 40,2%, СОЭ 15 мм/ч. Уровень СРБ снизился до 8,6 мг/л. По месту жительства рекомендован прием рифампицина и ципрофлоксацина длительностью не менее 6—8 недель.

Повторная госпитализация была осуществлена через 2 недели. В межгоспитальный период принимала рифампицин (по 150 мг 2 раза в сутки) и цiproфлоксацин (по 125 мг 2 раза в сутки). При поступлении жалоб нет, не лихорадит. В объективном статусе отклонений от нормы нет; печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Клинический анализ крови: гемоглобин составил 118,1 г/л, эритроциты $4,86 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $5,34 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 50,36%, лимфоциты 37,27%. Клинический анализ мочи и биохимический анализ мочи — без отклонений от нормы. Уровень СРБ снизился до 16,8 мг/л. Антитела к *Bartonella henselae* класса IgG — положительные.

При УЗИ органов брюшной полости печень не увеличена, определяется усиление сосудистого рисунка паренхимы, визуализируются единичные кальцинаты размером до 1,2 мм. Селезенка несколько увеличена, без очаговых изменений. В брюшной полости свободной жидкости не выявлено.

При КТ органов брюшной полости с контрастированием определяются ранее выявленные множественные гиподенсивные очаги в паренхиме печени прежних размеров, структуры и количества. В ходе ретроспективного анализа выявлен единичный гиподенсивный очаг в нижней трети селезенки, диаметром до 4 мм, не накапливающий контрастный препарат.

Рекомендовано амбулаторно продолжить прием рифампицина и цiproфлоксацина.

При контрольном обследовании через 1 месяц жалоб не предъявляет. В объективном статусе отклонений от нормы нет. Принимает рифампицин; курс цiproфлоксацина закончен 10 дней назад.

Клинический анализ крови: лейкоциты $4,78 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 36,44%, лимфоциты 47,44%, СОЭ 15 мм/ч. Клинический и биохимический анализы мочи — без отклонений от нормы. Уровень СРБ снизился до 4,8 мг/л.

При УЗИ органов брюшной полости печень не увеличена, сосудистый рисунок паренхимы не изменен, в проекции VI сегмента ближе к нижнему краю определяется образование округлой формы, пониженной эхогенности с ровными, достаточно четкими контурами диаметром 9,7 мм, селезенка с наличием множественных гипоехогенных округлых образований с ровными четкими контурами.

Рекомендовано продолжить монотерапию рифампицином до 10 недель.

Таким образом, у девочки с лихорадкой, регионарным лимфаденитом, очаговым поражением печени и селезенки была диагностирована ПСФ бартонеллеза на основании обнаружения антител к *Bartonella henselae*.

Обобщая результаты вышеприведенных собственных клинических наблюдений, мы можем сделать следующие выводы. ПСФ бартонеллеза протекала у двух больных с поражением печени и селезенки, у одного — печени. У всех пациентов имел место контакт с кошками. Основным клиническим симптомом у всех детей была фебрильная лихорадка. Местные изменения (ко-

шачьи царапины, регионарный лимфаденит) зафиксированы у двоих больных. Лейкоцитоз отмечался у двоих пациентов; ускорение СОЭ и повышение уровня СРБ — у всех троих. Концентрация АлАТ повышена (до 2-х норм) у одного ребенка. Визуализация поражений внутренних органов проводилась при помощи УЗИ (у 3-х), КТ (у 2-х), МРТ (у 2-х). Характерным было наличие множественных очагов в печени, селезенке с признаками перифокального воспаления. При динамическом наблюдении в двух случаях после затухания активности патологического процесса отмечена кальцификация поражений. Диагноз подтверждался выявлением специфических антител к *Bartonella henselae* (у двух больных), к *Bartonella henselae* и *Bartonella quintana* (у одного). Т.к. общепринятых схем лечения ПСФ бартонеллеза не существует, лечение проводилось различными комбинациями антибиотиков, включающими рифампицин, цiproфлоксацин, азитромицин, кларитромицин, цефтриаксон.

Заключение

Таким образом, основываясь на данных литературы и результатах собственных наблюдений, мы приходим к заключению, что ПСФ бартонеллеза необходимо исключать у больных с т.н. «лихорадкой неясного генеза» [2]. Очевидно, что ПСФ бартонеллеза должна быть включена в перечень заболеваний, протекающих с гранулематозным поражением печени и селезенки [8].

Диагностика ПСФ бартонеллеза основывается на сборе анамнеза (контакт с кошками), особенностях клинико-лабораторных проявлений (лихорадка, возможная гепатоспленомегалия, минимальные или отсутствующие изменения функциональных проб печени, ускорение СОЭ, высокий СРБ), инструментальных данных (очаги в печени, селезенке при УЗИ, КТ, МРТ), гистологическом исследовании ткани печени (микроабсцедирование с некрозами).

Этиологическая расшифровка диагноза проводится на основании обнаружения антител к бартонеллам и молекулярно-генетическими методами. Возбудителем, вызывающим ПСФ, традиционно считается *Bartonella henselae*. У наших пациентов заболевание было связано только с данным патогеном в 2 случаях. У одного больного в диагностическом титре обнаруживались антитела к *Bartonella henselae* в сочетании с антителами к *Bartonella quintana*. Последняя традиционно связывается с окопной (траншейной, воынской) лихорадкой. Однако ранее в литературе уже высказывались предположения об этиологической роли *Bartonella quintana* в генезе системных поражений при БКЦ и развитии ПСФ [9]. Не всегда возможно исключить перекрестные реакции между разными видами бартонелл, по крайней мере, как в нашей работе, описаны случаи одновременного обнаружения антител к *Bartonella quintana* и *Bartonella henselae*, причем титры первых могли превышать титры последних [5, 6]. Становится очевидным, что для определения истинной роли бартонелл различных видов в генезе ПСФ бартонеллеза требуется проведение допол-

нительных исследований, наиболее информативными из которых являются молекулярно-генетические [10].

У наших пациентов отмечалось как сочетание поражения печени и селезенки, так и изолированное поражение печени. У одного пациента дополнительно определялось очаговое образование в правом легком, которое могло быть связано с бартонеллезной инфекцией, что подтверждается данными литературы, представленными единичными работами [11, 12]. У одного из больных также было обнаружено очаговое образование в почке, что мы также связали с системным бартонеллезом, подтверждением чего служит положительная динамика на фоне проведенной терапии: очаги в печени и почке синхронно перестали визуализироваться. Очаго-

вое поражение почек при бартонеллезе, ранее описанное в литературе, вероятно, также встречается редко [10]. В тексте данной работы мы сочли возможным, как и во многих литературных источниках, назвать заболевание печеночно-селезеночной формой бартонеллеза. Однако, поскольку устоявшейся терминологии в отношении наименования данной формы заболевания не существует, может быть поставлен вопрос об использовании другого названия. Термин гранулематозный гепатит, применяемый некоторыми авторами, является неудачным и не отражает сути патологического процесса. Мы считаем, что бартонеллез, протекающий с поражением внутренних органов, следует именовать висцеральной формой болезни с указанием пораженных органов.

Список литературы:

1. Инфекционные болезни у детей. Под редакцией Учайкина В. Ф., Шамшевой О.В. М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2021:920.
2. Baptista M.A., Lo D.S., Hein N., Hirose M., Yoshioka C.R.M., Ragazzi S.L.B., Gilio A.E., Ferronato A.E. Cat-scratch disease presenting as multiple hepatic lesions: case report and literature review. *Autops. Case Rep.* 2014; 4(2): 43–48. doi: 10.4322/acr.2014.016
3. Chang C.C., Lee C.J., Ou L.S., Wang C.J., Huang Y.C. Disseminated cat-scratch disease: case report and review of the literature. *Paediatr. Int. Child. Health.* 2016; 36(3):232–234. doi: 10.1179/2046905515Y.00000000005
4. García J.C., Núñez M.J., Castro B., Fernández J.M., Portillo A., Oteo J.A. Hepatosplenic cat scratch disease in immunocompetent adults: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(17): 267–279. doi: 10.1097/MD.0000000000000089
5. Tirota D., Mazzeo V., Nizzoli M. Hepatosplenic Cat Scratch Disease: Description of Two Cases Undergoing Contrast-Enhanced Ultrasound for Diagnosis and Follow-Up and Systematic Literature Review. *SN Compr. Clin. Med.* 2021; 3(10):2154–2166. doi: 10.1007/s42399-021-00940-1
6. Marsilia G.M., La Mura A., Galdiero R., Galdiero E., Aloj G., Ragozzino A. Isolated hepatic involvement of cat scratch disease in immunocompetent adults: Enhanced magnetic resonance imaging, pathological findings, and molecular analysis—two cases. *Int. J. Surg. Pathol.* 2006; 14(4):349–54. doi: 10.1177/1066896906291780
7. Arisoy E.S., Correa A.G., Wagner M.L., Kaplan S.L. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28(4):778–84. doi: 10.1086/515197
8. Lamps L.W. Hepatic Granulomas: A Review With Emphasis on Infectious Causes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139(7):867–75. doi: 10.5858/arpa.2014-0123-RA
9. Liao H.M., Huang F.Y., Chi H., Wang N.L., Chen B.F. Systemic cat scratch disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2006; 105(8):674–9. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60168-6
10. Durupt F., Seve P., Roure C. et al. Liver and spleen abscesses without endocarditis due to *Bartonella quintana* in an immunocompetent host. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 23:790–791.
11. Konstantinou F., Skrapari I., Megkou A., Kokkinakis E. Cat-Scratch Disease Pneumonia: An Atypical Presentation. *International Journal of Medical Science and Clinical Invention.* 2020; 7(09):4966–4972. <https://doi.org/10.18535/ijmsci/v7i09.06>
12. Zhang R., Wang N., Li Q., Cao J., Shi N., Niu Q., Liu C. Bacteremia caused by *Bartonella* in a 48-year-old woman with a large lung mass. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2024; 14(4). doi: 10.21037/qims-23-1390

References:

1. Infectious diseases in children. Edited by Uchaikin V. F., Shamsheva O. V. M.: «GEOTAR-Media», 2021:920. (In Russ.)
2. Baptista M.A., Lo D.S., Hein N., Hirose M., Yoshioka C.R.M., Ragazzi S.L.B., Gilio A.E., Ferronato A.E. Cat-scratch disease presenting as multiple hepatic lesions: case report and literature review. *Autops. Case Rep.* 2014; 4(2):43–48. doi: 10.4322/acr.2014.016
3. Chang C.C., Lee C.J., Ou L.S., Wang C.J., Huang Y.C. Disseminated cat-scratch disease: case report and review of the literature. *Paediatr. Int. Child. Health.* 2016; 36(3):232–234. doi: 10.1179/2046905515Y.00000000005
4. García J.C., Núñez M.J., Castro B., Fernández J.M., Portillo A., Oteo J.A. Hepatosplenic cat scratch disease in immunocompetent adults: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(17): 267–279. doi: 10.1097/MD.0000000000000089
5. Tirota D., Mazzeo V., Nizzoli M. Hepatosplenic Cat Scratch Disease: Description of Two Cases Undergoing Contrast-Enhanced Ultrasound for Diagnosis and Follow-Up and Systematic Literature Review. *SN Compr. Clin. Med.* 2021; 3(10):2154–2166. doi: 10.1007/s42399-021-00940-1
6. Marsilia G.M., La Mura A., Galdiero R., Galdiero E., Aloj G., Ragozzino A. Isolated hepatic involvement of cat scratch disease in immunocompetent adults: Enhanced magnetic resonance imaging, pathological findings, and molecular analysis—two cases. *Int. J. Surg. Pathol.* 2006; 14(4):349–54. doi: 10.1177/1066896906291780
7. Arisoy E.S., Correa A.G., Wagner M.L., Kaplan S.L. Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28(4):778–84. doi: 10.1086/515197
8. Lamps L.W. Hepatic Granulomas: A Review With Emphasis on Infectious Causes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139(7):867–75. doi: 10.5858/arpa.2014-0123-RA
9. Liao H.M., Huang F.Y., Chi H., Wang N.L., Chen B.F. Systemic cat scratch disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2006; 105(8):674–9. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60168-6
10. Durupt F., Seve P., Roure C. et al. Liver and spleen abscesses without endocarditis due to *Bartonella quintana* in an immunocompetent host. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 23:790–791.
11. Konstantinou F., Skrapari I., Megkou A., Kokkinakis E. Cat-Scratch Disease Pneumonia: An Atypical Presentation. *International Journal of Medical Science and Clinical Invention.* 2020; 7(09):4966–4972. <https://doi.org/10.18535/ijmsci/v7i09.06>
12. Zhang R., Wang N., Li Q., Cao J., Shi N., Niu Q., Liu C. Bacteremia caused by *Bartonella* in a 48-year-old woman with a large lung mass. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2024; 14(4). doi: 10.21037/qims-23-1390

Статья поступила 18.05.24

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

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

Особенности хронического гепатита С у больного с метаболическим синдромом (клинический случай)

Коклюшкина А. А., Бохонов М. С., Ситников И. Г., Розина В. Л.

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель: Изучить особенности хронического гепатита С у больного 17 лет с метаболическим синдромом. **Результаты:** В статье представлен клинический пример течения хронического гепатита С (ХГС) у больного 17 лет с метаболическим синдромом. Заболел в возрасте 13 лет, наблюдался у врача инфекциониста. Противовирусная терапия не назначалась. Проведено полное обследование с оценкой лабораторных данных. Была сопоставлена биохимическая активность, выраженность фибротических изменений печени и признаки метаболического синдрома (МС). Для оценки компонентного состава тела проведен биоимпедансный анализ. Дополнительно с целью выявления ассоциативных связей между полиморфизмом генов и компонентами МС исследован генетический профиль пациента и его родителей. **Заключение:** Пациенту с генетическими предикторами метаболического синдрома необходимо раннее назначение противовирусной терапии хронического гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, метаболический синдром, генетические предикторы, абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность

Features of chronic hepatitis C in a patient with metabolic syndrome (clinical case)

Koklyushkina A. A., Bokhonov M. S., Sitnikov I. G. Rozina V. L.

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

Objective: To study the features of chronic hepatitis C in a 17-year-old patient with metabolic syndrome. **Results:** The article presents a clinical example of the course of chronic hepatitis C (HCV) in a 17-year-old patient with metabolic syndrome. He fell ill at the age of 13 and was seen by an infectious disease specialist. Antiviral therapy was not prescribed. A complete examination was conducted with an assessment of laboratory data. Biochemical activity, severity of liver fibrotic changes and signs of metabolic syndrome (MS) were compared. To assess the component composition of the body, a bioimpedance analysis was performed. Additionally, in order to identify associative links between gene polymorphism and MS components, the genetic profile of the patient and his parents was studied. **Conclusion:** A patient with genetic predictors of metabolic syndrome should be previously prescribed antiviral therapy for chronic hepatitis C.

Keywords: chronic hepatitis C, metabolic syndrome, genetic predictors, abdominal obesity, dyslipidemia, insulin resistance

Для цитирования: Коклюшкина А.А., Бохонов М.С., Ситников И.Г., Розина В.Л. Особенности хронического гепатита С у больного с метаболическим синдромом (клинический случай). *Детские инфекции.* 2024; 23(3):62-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-62-64

For citation: Koklyushkina A.A., Bokhonov M.S., Sitnikov I.G. Rozina V.L. Features of chronic hepatitis C in a patient with metabolic syndrome (clinical case). *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2024; 23(3):62-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-62-64

Информация об авторах:

Коклюшкина Анастасия Андреевна (Koklyushkina A.), ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ; nastya.koklyushkina.93@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-7673-5823>

Бохонов Максим Сергеевич (Bokhonov M.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ; MSBokhanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0611-7325>

Ситников Иван Германович (Sitnikov I.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ; sitnikov@ysmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2821-433X>

Розина Варвара Леонидовна (Rozina V.), к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ; rvl090791@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7785-2314>

В последние годы растет количество детей и подростков с метаболическим синдромом (МС) и ожирением. В 2022 году в России было зафиксировано 108 тыс. случаев ожирения у детей в возрасте до 14 лет и более 40 тыс. — у подростков от 15 до 18 лет [1].

Метаболический синдром — это мультифакторное заболевание, характеризующееся абдоминальным ожирением, нарушениями гомеостаза и обмена глюкозы, дислипидемией и артериальной гипертензией [2].

В 2007 году Международная федерация диабета (IDF) предложила согласованное определение, которое применимо только к детям в возрасте старше 10 лет с абдоминальным ожирением [3]. Отмечено, что МС часто встречается у больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), что свидетельствует о тесной связи этих двух состояний.

НСV-инфекция чаще протекает в хронической форме и приводит к развитию широкого спектра заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [4]. Кроме того, публикуется все больше данных о роли вируса во внепеченочных проявлениях, включая метаболическое расстройство. Сочетание гепатита С и метаболического синдрома может неблагоприятно отразиться на скорости

прогрессирования НCV-инфекции и снизить эффективность противовирусной терапии [5].

По Ярославской области в 2022 году зарегистрированы случаи ХГС среди детей от 0 до 17 лет (показатель 1,3 на 100 тысяч населения) [6].

С учетом тенденции роста числа детей и подростков с метаболическим синдромом интересен **клинический пример** сочетания ХГС и МС у пациента 17 лет. Получено информированное согласие.

Больной Ж., 17 лет поступил в ГБУЗ ЯО ИКБ города Ярославля с жалобами на слабость, тяжесть в правом подреберье, одышку при ходьбе.

Из анамнеза заболевания известно, что в 13 лет стал отмечать слабость, снижение работоспособности. В возрасте 14 лет выставлен диагноз гепатита С. Находился на учете у врача-инфекциониста, противовирусную терапию не получал, в момент постановки диагноза анализы соответствовали нормальным значениям, прогрессии заболевания не выявлено. За последние годы отмечается прибавка в весе, периодические подъемы артериального давления до 140/85 мм.рт.ст., сопровождающиеся головной болью,

Таблица 1. Показатели лабораторных исследований
Table 1. Indicators of laboratory tests

Показатель	Холестерин (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	Билирубин (мкмоль/л) прямой	АЛТ (Е/л)	АСТ (Е/л)	ЩФ (Е/л)	Глюкоза (ммоль/л)
Результат	7,2	0,5	19,5/5,7	60	55	241,3	6,3

Таблица 2. Результаты генетического исследования
Table 2. Results of the genetic study

Гены	APOE Leu28Pro	LPL S447X	PON1 Gln192Arg	APOC3 C3238G	LIPC -250G>A	FTO A23525T
Пациент	ТТ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	QQ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	АА мутация гомозиготная	АТ гетероз
Мать	ТТ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	QQ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	АА мутация гомозиготная	АТ гетероз
Отец	ТТ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	QQ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	GG норма гомозиготная	АТ гетероз

появлением одышки при ходьбе, а также рост показателей трансаминаз.

Эпидемиологический анамнез: В 5 лет выполнялась аппендэктомия, регулярно посещает стоматолога.

Из анамнеза жизни: Подросток питается «фастфудом», спортом не занимается, играет дома в компьютерные игры. Наследственный анамнез отягощен. У матери выявлен сахарный диабет 2-го типа в возрасте 43 лет, гипертоническая болезнь 2 стадии, варикозное расширение вен нижних конечностей. Отец страдает ожирением 2 степени, желчнокаменной болезнью и артериальной гипертензией. У обоих родителей маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

Объективный статус: При поступлении состояние больного удовлетворительное. Рост 183 см, вес 104 кг. ИМТ 31,1 кг/м². Телосложение гиперстеническое, питание повышенное. Кожные покровы чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Одышка при физической нагрузке (ходьба) до 24 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 140/85 мм.рт.ст. Пульс 82 ударов в минуту. Печень на 1,5–2,0 см ниже края реберной дуги, край закруглен, безболезненная при пальпации. Селезенка не увеличена. Моча светлая, стул обычной окраски.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови и мочи показатели соответствовали нормальным значениям. В биохимическом анализе крови отмечались: повышение глюкозы, трансаминаз, общего холестерина и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Результаты анализов приведены в таблице 1.

Маркеры вирусных гепатитов: анти-HCV «+», а-сog«+», а-NS3 «+», а-NS4 «+», а-NS5«+». РНК HCV «+» в количестве 1,4 × 10⁵МЕ/мл, определен 3а генотип.

УЗИ органов брюшной полости: выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, повышение эхогенности печени. Выполнена эластометрия печени («Fibroscan 502»). Плотность печени — 7,1 кПа, что соответствует стадии F1 по шкале METAVIR.

Проведено исследование генетического профиля пациента и его родителей (комплект реагентов «SNP-экспресс-РВ») методом ПЦР с детекцией по генам: APOE, LPL,

PON1, APOC3, LIPC, FTO в режиме реального времени на приборе «iCycler iQ5» (BioRad).

Основная функция ApoE — участие в транспортировке холестерина к тканям в составе липопротеинов от мест его синтеза или всасывания [7]. Ген липопротеинлипазы (LPL) играет важную роль в нарушении липидного обмена. Является частью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), помогает в усвоении жиров тканями [8]. Ген FTO участвует в центральном контроле гомеостаза энергии. Известно, что у носителей аллеля А снижена экспрессия гена FTO и повышен риск развития ожирения [9]. Ген параоксоназы 1 (PON1) экспрессируется главным образом в печени. Играет важную роль в качестве антиоксиданта в предотвращении окисления ЛПНП [10]. Ген APOC3 секретируется печенью, ингибирует липопротеинлипазу и липазу печени. Повышение его уровня приводит к гипертриглицеридемии [11]. Ген LIPC — ген триацилглицерол печеночной липазы, расщепляющей триацилглицериды печени [12]. Полный генетический спектр пациента и его родителей представлен в таблице 2.

Проведен биоимпедансный анализ прибором «ABC — 01 Медасс». Соотношение объема талии/бедра — 0,91. Значение индекса массы тела 31,1 кг/м², что соответствует ожирению 1 степени. Жировая масса до лечения достоверно превышает нормальный уровень, доля составляет 40%, что соответствует 146% от половозрастной нормы, следовательно, риск развития метаболических расстройств можно охарактеризовать как высокий. Оценка величины фазового угла 50 кГц(град.) до терапии — 5,4, что можно трактовать, как гиподинамию и катаболическую тенденцию обмена веществ.

Была проведена консультация эндокринолога: Метаболический синдром, ожирение 1 степени (31,1 кг/м²), вторичная артериальная гипертензия.

Установлен основной клинический диагноз: Хронический гепатит С низкой степени активности, фаза репликации (генотип 3а, вирусная нагрузка 1,4 × 10⁵МЕ/мл), стадия фиброза F1 по METAVIR. Сопутствующий диагноз: Метаболический синдром, ожирение 1 степени (31,1 кг/м²), вторичная артериальная гипертензия.

Больной получал гипокалорийную диету. Для лечения HCV-инфекции использовался препарат прямого противовирусного действия Велпатасвир + Софосбувир 100 мг + 400 мг («Ercusa») по 1 таблетке 1 раз в сутки, в течение 12 недель. Для снижения артериального давления использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Через 4 недели был зафиксирован быстрый вирусологический ответ, нормализация уровня трансаминаз, холестерина и глюкозы. Через 3 месяца проведена эластометрия печени — признаки фиброза отсутствуют (F0 по METAVIR).

После 12 недель терапии отмечено снижение веса на 5 кг за счет жировой массы, ИМТ через 3 месяца — 29,6 кг/м². После противовирусной терапии по результатам биоимпедансметрии получен рост значения фазового угла до нормального уровня, а также снижение вирусной нагрузки до неопределяемых значений.

Заключение

У пациента 17 лет HCV-инфекция непосредственно способствовала развитию МС. В качестве предикторов обнаружены мутации гена печеночной липазы, которая влияет на развитие жировой болезни печени и гетероз гена FTO, ассоциированный с ожирением.

Список литературы:

1. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Росстат: М., 2023:3—46.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. 2002.
3. Захарова И.Н., С.И. Малявская, Т.М. Творогова, С.В. Васильева, Ю.А. Дмитриева, И.И. Пшеничникова. Метаболический синдром у детей и подростков. Медицинский совет. 2016; 16:103—109.
4. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии: учебное пособие. Под ред. В.В. Малеева. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016:367.
5. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *Journal of Hepatology*. 2020; 73(3):505—515.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ярославской области в 2022 году: Государственный доклад в Ярославской области в 2022 году. 2023:38.
7. Bliznyuk S.A., Bubnova M.G., Yezhov M.V. Familial hypercholesterolemia: the current state of the problem and therapeutic and preventive care. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(5):2532.
8. Ferreira LD, Pulawa LK, Jensen DR, Eckel RH. Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes*. 2001 May; 50(5):1064—8. doi: 10.2337/diabetes.50.5.1064.
9. Loos RJ, Yeo GS (January 2014). «The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene». *Nature Reviews. Endocrinology*. 2014 Jan. 10(1):51—61. DOI:10.1038/nrendo.2013.227
10. Mackness B, Beltran-Debon R, Aragones G, Joven J, Camps J, Mackness M. Human tissue distribution of paraoxonases 1 and 2 mRNA. *IUBMB Life*. 2010 Jun; 62(6):480—2. doi: 10.1002/iub.347.
11. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, Vitali C. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat Med*. 2017 Sep; 23(9):1086—1094. doi: 10.1038/nm.4390.
12. Karackattu SL, Trigatti B, Krieger M. Hepatic lipase deficiency delays atherosclerosis, myocardial infarction, and cardiac dysfunction and extends lifespan in SR-BI/apolipoprotein E double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Mar; 26(3):548—54. doi:10.1161/01.ATV.0000202662.63876.02.

Отсутствие своевременной противовирусной терапии способствовало прогрессированию заболевания и формированию фиброза печени первой стадии.

Проведение терапии ХГС препаратом прямого противовирусного действия привело к эрадикации вируса, исчезновению фиброза и уменьшению показателей МС по результатам биоимпедансного анализа.

Пациенту с генетическими предикторами МС (мутация гена LIPC (–250G > A), гетероз гена FTO (A23525T)) необходимо раннее назначение противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия, что приводит к уменьшению выраженности МС.

Таким образом, основой персонализированного подхода к лечению ХГС должно стать назначение прямой противовирусной терапии пациентам с генетической предрасположенностью к развитию ожирения.

Вследствие того, что данная категория больных относится к группе риска по развитию неблагоприятных исходов хронического гепатита С, которые могут наступить быстрее, чем вирус гепатита С будет обнаружен, они нуждаются в первоочередном лечении.

References:

1. HealthcareinRussia. 2023: Statisticalcollection. Rosstat: M., 2023: 3—46. (In Russ)
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. 2002.
3. Zakharova I.N., S.I. Malyavskaya, T.M. Tvorogova, S.V. Vasilyeva, Yu.A. Dmitrieva, I.I. Pshenichnikova. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Meditsinskiy Sovet*. 2016; 16:103—109. (In Russ)
4. Maleev V.V., Sitnikov I.G., Bokhonov M.S. Questions of hematology: a textbook. Ed. by V.V. Maleev. St. Petersburg: SpetsLit, 2016:367. (In Russ).
5. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *Journal of Hepatology*. 2020; 73(3):505—515.
6. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Yaroslavl region in 2022: State report. in the Yaroslavl region in 2022. 2023:38. (In Russ)
7. Bliznyuk S.A., Bubnova M.G., Yezhov M.V. Familial hypercholesterolemia: the current state of the problem and therapeutic and preventive care. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(5):2532.
8. Ferreira LD, Pulawa LK, Jensen DR, Eckel RH. Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes*. 2001 May; 50(5):1064—8. doi: 10.2337/diabetes.50.5.1064.
9. Loos RJ, Yeo GS (January 2014). «The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene». *Nature Reviews. Endocrinology*. 2014 Jan. 10(1):51—61. DOI:10.1038/nrendo.2013.227
10. Mackness B, Beltran-Debon R, Aragones G, Joven J, Camps J, Mackness M. Human tissue distribution of paraoxonases 1 and 2 mRNA. *IUBMB Life*. 2010 Jun; 62(6):480—2. doi: 10.1002/iub.347.
11. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, Vitali C. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat Med*. 2017 Sep; 23(9):1086—1094. doi: 10.1038/nm.4390.
12. Karackattu SL, Trigatti B, Krieger M. Hepatic lipase deficiency delays atherosclerosis, myocardial infarction, and cardiac dysfunction and extends lifespan in SR-BI/apolipoprotein E double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Mar; 26(3):548—54. doi:10.1161/01.ATV.0000202662.63876.02.

Статья поступила 27.05.24

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

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

Особенности течения коклюша, ассоциированного с риновирусной и парагриппозной инфекциями у ребенка раннего возраста

КОВАЛЁВА О. В.¹, ЛИТЯЕВА Л. А.¹, КАЙКОВА О. В.²

¹ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург, Россия

²ГАУЗ ООКИБ, г. Оренбург, Россия

Цель: демонстрация клинического случая заболевания коклюшем, ассоциированным с риновирусной и парагриппозной инфекциям с неблагоприятным исходом у ребенка 2 месяцев жизни. **Результаты.** Болезнь у младенца началась остро с развития катарального синдрома в виде умеренно выраженного серозно-слизистого отделяемого из носа, редкого подкашливания, присоединения синдрома интоксикации (повышение температура тела до 39°C) и нарастания к 5 дню от начала заболевания приступообразного кашля до 20 раз в сутки, явлений дыхательной недостаточности. На основании клинико-лабораторных данных выставлен диагноз: Коклюш, вызванный *Bordetella pertussis*. Типичный. Тяжелой степени тяжести. ПЦР подтвержденный. Сопутствующий диагноз: Вирусная инфекция смешанной этиологии (*Parainfluenza virus 2* типа, *Human Rhinovirus*). ПЦР подтвержденная. Осложнения: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Тяжелой степени тяжести. ДН III степени. Отмечалось неблагоприятное течение заболевания с развитием инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности, что привело к летальному исходу на 12 день от начала заболевания. Данный случай убедительно показывает, что сочетание коклюша с респираторными патогенами является ведущим фактором, определяющим осложненное течение и неблагоприятный исход заболевания.

Ключевые слова: коклюш, риновирусная инфекция, парагрипп, микстинфекция, дети раннего возраста

Features of the course of whooping cough associated with rhinovirus and parainfluenza infections in a young child

Kovaleva O. V.¹, Lityaeva L. A.¹, Kaykova O. V.²

¹Federal State Budgetary Educational Institution Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia

²State Autonomous Healthcare Institution Orenburg Regional Clinical Infectious Disease Hospital, Orenburg, Russia

Purpose: to demonstrate a clinical case of whooping cough associated with rhinovirus and parainfluenza infections with an unfavorable outcome in a child 2 months of age. **Results.** The illness in the infant began acutely with the development of catarrhal syndrome in the form of a moderately expressed serous-mucous discharge from the nose, rare coughing, the addition of intoxication syndrome on the 2nd day (increase in body temperature to 39°C) and an increase in paroxysmal cough by the 5th day from the onset of the disease to 20 times a day, symptoms of respiratory failure. Based on clinical and laboratory data, a diagnosis was made: Whooping cough caused by *Bordetella pertussis*. Typical. Severe severity. PCR confirmed. Concomitant diagnosis: Viral infection of mixed etiology (*Parainfluenza virus type 2*, *Human Rhinovirus*). PCR confirmed. Complications: Community-acquired bilateral polysegmental pneumonia. Severe severity. Respiratory failure III degree. An unfavorable course of the disease was noted with the development of infectious toxic shock, disseminated intravascular coagulation syndrome and multiple organ failure, which led to death on the 12th day from the onset of the disease. This case convincingly shows that the combination of whooping cough with respiratory pathogens is the leading factor determining the complicated course and unfavorable outcome of the disease.

Keywords: whooping cough, rhinovirus infection, parainfluenza, mixed infection, young children

Для цитирования: Ковалёва О.В., Литяева Л.А., Кайкова О.В. Особенности течения коклюша, ассоциированного с риновирусной и парагриппозной инфекциями у ребенка раннего возраста. *Детские инфекции*. 2024; 23(3):65-68. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-65-68

For citation: Kovaleva O.V., Lityaeva L.A., Kaykova O.V. Features of the course of whooping cough associated with rhinovirus and parainfluenza infections in a young child. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):65-68. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-65-68

Информация об авторах:

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

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

Кайкова Оксана Владимировна (Kaykova O.), заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ ООКИБ, главный внештатный инфекционист Оренбургской области; mailto:lityaeva@yandex.ru ovk1008@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7640-1105>

Несмотря на широкое внедрение специфической профилактики, коклюш до настоящего времени остается глобальной проблемой общественного здравоохранения даже в странах с высоким уровнем охвата вакцинацией по причине высокой заболеваемости и незащищенности детей первых месяцев жизни, у которых наиболее высок риск развития тяжелых форм, осложнений и летальных исходов [1, 2].

Главной линией защиты от коклюша младенцев первых месяцев жизни являются антитела IgG, полученные трансплацентарно от матери, и IgA грудного молока, уровень которых определяет эффективность защиты ребенка. К сожалению, не все женщины имеют достаточный уровень специфических антител, так как и перене-

сенная инфекция, и вакцинация не обеспечивают пожизненной защиты от коклюша. Большинство младенцев не защищены от заболевания в первые месяцы жизни, за исключением тех случаев, когда женщина недавно переболела коклюшем или была незадолго вакцинирована [1]. Поэтому коклюш относится к тем инфекциям, которыми ребенок может заболеть с периода новорожденности и регистрация этого заболевания на первом году жизни не является редкостью [3].

У младенцев с кашлем часто обнаруживают смешанную инфекцию с участием нескольких респираторных патогенов. Например, частота коинфекции, вызванной *Bordetella pertussis* в сочетании с респираторными вирусами, колеблется от 20% до 75% [4].

Описаны клинические особенности коклюша при сочетании с гриппом, респираторно-синтициальной, аденовирусной и парагриппозной инфекциями [5].

При изучении коинфекции *Bordetella pertussis* и респираторных вирусов у госпитализированных младенцев младше 6 месяцев, была выдвинута и подтверждена гипотеза, что *Bordetella pertussis* может предрасполагать к вирусной инфекции посредством сенсibilизации хозяина к респираторному патогену и подавления врожденного иммунного ответа. Напротив, респираторные вирусы и вирусы гриппа могут поддерживать бактериальную коинфекцию посредством стимуляции активации интерферонов I типа и высвобождения провоспалительных цитокинов [6].

Частое сочетание коклюша с различными респираторными инфекциями служит ведущим фактором, определяющим осложненное течение и неблагоприятные исходы заболевания [5]. Это, несомненно, определяет актуальность изучения особенностей течения микстинфекции коклюша и респираторных агентов у детей.

Цель — демонстрация клинического случая заболевания коклюшем, ассоциированным с риновирусной и парагриппозной инфекциями, с неблагоприятным исходом у ребенка 2 месяцев жизни. Получено информированное согласие родителей.

Клинический случай. Ребенок, 07.08.2023 г.р., мальчик от 3 беременности, 3 срочных родов. Беременность протекала без патологии. Ребенок родился с массой 3300 г, ростом 51 см. Закричал сразу. Оценка по Апгар 8/8 баллов. К груди был приложен в первые сутки. Ввиду гипогалактии у матери, ребенок находился на искусственном вскармливании. В весе прибавлял хорошо. Накануне заболевания все члены семьи младенца болели острой респираторной инфекцией.

Мальчик заболел 29.09.2023 г. (1 месяц 22 дня) с появления умеренно выраженного серозно-слизистого отделяемого из носа, редкого подкашливания. 30.09. температура тела повысилась до 39°C. Ребенок был осмотрен врачом скорой медицинской помощи (СМП), было назначено лечение: свечи, содержащие парацетамол, орошение зева раствором мирамистина. 02.10. (4 день болезни) ребенок осмотрен участковым педиатром, которым было отмечено отсутствие положительной динамики состояния в виде сохраняющейся фебрильной температуры (38,5°C), нарастания сухого, приступообразного кашля. Рекомендовано этиотропное лечение — амоксициллин с клавулоновой кислотой 125 мг 3 раза в день, сироп от кашля, ингаляции с будесонидом 2 раза в день. Несмотря на проводимую терапию, 3.10.23 (5 день болезни) состояние мальчика ухудшилось: ребенок стал отказываться от еды, воды, сохранялась фебрильная температура (38°C), усилился кашель, который носил приступообразный характер, был до 20 раз за сутки, преимущественно ночью. Приступ кашля сопровождался высовыванием языка, покраснением и цианозом лица, набуханием подкожных вен головы. 04.10.2023 (6 день болезни) мать заметила, что у ребенка появился цианоз вокруг глаз и около губ, вызвала

СМП, которая доставила пациента в детскую городскую больницу г. Орска в тяжелом состоянии за счет явлений дыхательной недостаточности. Жалобы при поступлении были на сильный приступообразный кашель, одышку, бледность кожных покровов, отказ от еды и воды, урежение мочеиспускания. При объективном осмотре состояние было тяжелое за счет явлений дыхательной недостаточности (ДН) III степени. Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, с диффузным цианозом, тургор тканей снижен. Слизистые оболочки цианотичные, суховатые. Зев гиперемирован. Носовое дыхание не затруднено. Раздувание крыльев носа, ярко выраженная бледность носогубного треугольника. Грудная клетка правильной формы, симметрично участвуют в акте дыхания обе её половины, выражено втяжение вспомогательной мускулатуры в акте дыхания на вдохе и выдохе. ЧД = 52 в минуту. Сатурация 74–78%. При перкуссии грудной клетки отмечался коробочный звук. При аускультации легких на фоне ослабленного дыхания выслушивались рассеянные влажные мелкопузырчатые хрипы по всем легочным полям. Область сердца не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС = 180 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание урежено. Сознание сопорозно-адинамичное. Менингеальных и очаговых знаков нет.

В общем анализе крови — лейкоцитоз $32,6 \times 10^9$ /л, лимфоцитоз 56%.

В биохимическом анализе крови (4.10.23) — гипопроteinемия (45 г/л), повышение С-реактивного белка (17 мг/л).

ЭКГ — нормальное положение электрической оси сердца. Ритм синусовый с ЧСС до 200. Нарушение процессов реполяризации по типу сниженных зубцов Т.

На рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях легочный рисунок деформирован, на его фоне справа в прикорневой зоне определяется инфильтрация средней интенсивности, без четких контуров. Корень легкого справа не структурирован, расширен. Синусы свободны.

Выставлен диагноз: Внебольничная правосторонняя сегментарная пневмония. Тяжелой степени тяжести. Дыхательная недостаточность III ст. Проведена интубация трахеи. Ребенок подключен к аппарату ИВЛ. Катетеризация центральной подключичной вены, поставлен назогастральный зонд, выполнена катетеризация мочевого пузыря. Начато проведение дезинтоксикационной, антибактериальной терапии, титрование раствора дофамина и тиропентала натрия. 05.10.2023 в 04:58 на аппарате ИВЛ ребенок в сопровождении реанимационной бригады санитарной авиации переведен в ГАУЗ ООКИБ г. Оренбурга и поступил в отделение реанимации.

Состояние ребенка при поступлении очень тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью III степени, синдромом интоксикации на фоне пневмонии. Кожные покровы бледные, чистые. Тургор тканей сохранен. Большой родничок не выбухает, не напряжен. Грудная

Таблица 1. Динамика состояния пациента
Table 1. Dynamics of the patient's condition

Показатели Indicators	Даты Dates			
	6.10.23	7.10.23	8.10.23	9.10.23
Состояние ребенка	Очень тяжелое	Крайне тяжелое	Крайне тяжелое, нестабильное	Крайне тяжелое, нестабильное
Дыхательная недостаточность	III	III	III	III
Сознание	Медикаментозная седация	Медикаментозная седация	Кома III	Кома III
Реакция на осмотр	Подергивание конечностей, открывание глаз	Подергивание конечностей	Арефлексия, отсутствие подергивания конечностей, отсутствие реакции на болевой раздражитель	Арефлексия, отсутствие подергивания конечностей, отсутствие реакции на болевой раздражитель
Температура	37–38,5 °С	37–40,2 °С	37,4–39,4 °С	36,3–36,8 °С
Кожа	Бледная, «мраморная»	Бледная, «мраморная»	Бледная, «мраморная», акроцианоз	Бледная, «мраморная», диффузный цианоз
Симптом «белого пятна»	3 секунды	3 секунды	5–6 секунд	5–6 секунд
ЧСС	155–170 в мин	145–181 в мин	169–177 в мин	71–74 в мин
ЧД	70 в мин	65–70 в мин	80 в мин	100 в мин
АД	90/50 мм рт.ст.	90/50 мм рт.ст.	90/50 мм рт.ст.	51/25 мм рт.ст.
Сатурация	95–97%	94–95%	97–98%	90–92%
Почасовой диурез	6,4 мл/кг/час	6,4 мл/кг/час	1 мл/мин	0 мл/мин

клетка цилиндрической формы. Продолжается ИВЛ, коррекция параметров под контролем кислотно-основного состояния и сатурации. При аускультации лёгких — дыхание аппаратное, симметрично проводится во все отделы лёгких, ослаблено в задненижних отделах, масса проводных и мелкопузырчатых хрипов. Проводится санация верхних дыхательных путей, по назогастральному зонду — слизистое отделяемое с геморрагическим содержанием. Сердечные тоны средней громкости, ритмичные, выраженная тахикардия. Гемодинамика стабильная. Пульс на лучевой артерии удовлетворительно наполнения и напряжения. Симптом белого пятна 3 секунды на грудной клетке. АД в пределах нормы. Живот доступен пальпации во всех отделах мягкий, не вздут, перистальтика прослушивается. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочевыделение через мочевого катетера. Стула не было.

Уровень сознания при поступлении — медикаментозная седация. На осмотр реагирует мышечным тонусом, слабым возбуждением. Глазные щели, зрачки D = S, фотореакция сохранена. Менингеальных знаков нет.

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (6.10.24) — выявлены КТ признаки двусторонней полисегментарной пневмонии.

Исследование мазка из носа и зева методом ПЦР выявило наличие РНК *Parainfluenza virus 2* типа и РНК *Human Rhinovirus*. Исследование мокроты методом ПЦР выявило ДНК *Bordetella pertussis*. Посев мокроты на условно-патогенную флору — выделена *Klebsiella pneumoniae* 10⁵ КОЕ/г.

Выставлен диагноз: Коклюш, вызванный *Bordetella pertussis*. Типичный. Тяжелой степени тяжести. ПЦР подтвержденный. Сопутствующий диагноз: Вирусная инфекция смешанной этиологии (*Parainfluenza virus 2* типа, *Human Rhinovirus*). ПЦР подтвержденная. Осложнения: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Тяжелой степени тяжести. ДН III степени.

Ребенок получал лечение: меронем 10 мг/кг каждые 8 часов, ванкомицин 10 мг/кг каждые 6 часов, ректально — свечи, содержащие интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 150 тыс МЕ 2 раза/сутки, дицинон 10 мг/кг/сутки, дексаметазон 1 мг/кг/сутки, переливание свежезамороженной плазмы, парентеральное питание.

Неоднократно проводились консилиумы узких специалистов, использовалась телемедицинская консультация со специалистами ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диагноз и лечение были согласованы.

На фоне проводимой терапии регистрировалась отрицательная динамика состояния в виде нарастания явлений полиорганной недостаточности: церебральной (в состоянии медикаментозной загруженности у ребенка сохранялась реакция на осмотр в виде подергивания конечностей при прикосновении, реакция зрачков на свет, к концу 3–4 суток госпитализации отмечалась арефлексия, отсутствие реакции на болевой раздражитель), сердечно-сосудистой системы (нарастающая брадикардия до 80–71 в мин, снижение АД от 90/50 до 51/25 мм рт. ст., нарастание цианоза и «мрамор-

ности» кожных покровов), мочевыделительной системы (снижение почасового диуреза от 7,5–6,4 мл/кг/час до 1–0 мл/кг/час).

В общем анализе крови регистрировалась прогрессирующая анемия от легкой степени (гемоглобин 102 г/л, эр $3,4 \times 10^{12}/л$) до средней степени тяжести (гемоглобин 85 г/л, эр $2,71 \times 10^{12}/л$). Проводилось переливание эритроцитарной массы, после чего уровень гемоглобина повысился до 163 г/л, эритроцитов до $5,73 \times 10^{12}/л$.

На фоне лейкоцитоза ($39,5 \times 10^9/л$) отмечался лимфоцитоз (49,8%). В динамике по общему анализу крови регистрировалось возрастание лейкоцитоза с $39,5 \times 10^9/л$ до $66,2 \times 10^9/л$, нейтрофилия с 41,5% до 64,1%, снижение количества лимфоцитов с 49,8% до 19,7%.

В биохимическом анализе крови прогрессировали гипопропротеинемия (38,8 г/л), гипоальбуминемия (24,5 г/л), сохранялись высокие значения С-реактивного белка (18,5 мг/л). Отмечалось нарастание показателей прокальцитонина от 0,62 до 5 нг/мл и более, лактатдегидрогеназы от 670 до 1213 ЕД/л, сохранялись постоянно высокие значения ферритина (более 500 нг/мл). Помимо этого, выявлен рост показателей мочевины до 29,15 ммоль/л и креатинина до 218,58 мкмоль/л.

Изменения в коагулограмме свидетельствовали о нарастающей гипокоагуляции (снижение фибриногена до 1,14 г/л). Регистрировалась тенденция к снижению тромбоцитов с $469 \times 10^9/л$ до $188 \times 10^9/л$ в общем анализе крови.

На 11-й день болезни (9.10.) произошла остановка сердечной деятельности и констатирована смерть.

При вскрытии и проведении макро- и микроскопического исследований выявлены морфологические при-

знаки двусторонней субтотальной вирусно-бактериальной пневмонии.

При бактериологическом и вирусологическом исследовании аутопсийного материала паренхимы легкого на наличие возбудителя, проводимом в ЦНИИЭ г. Москвы от 19.10.23 обнаружены ДНК *Bordetella pertussis*, ДНК *Pseudomonas aeruginosa* $5,43 \times 10^3$ копий в мл, РНК *Human Rhinovirus 2* типа и РНК *Human Parainfluenza virus*.

Заключение

Таким образом, анализ данного случая показал, что у ребенка раннего возраста из группы риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний (искусственное вскармливание с рождения) после контакта в семье с больными острой респираторной инфекцией началось заболевание верхних дыхательных путей, вызванное микстинфекцией *Bordetella pertussis* в ассоциации с вирусами *Parainfluenza* и *Human Rhinovirus*. Болезнь прогрессировала вовлечением в патологический процесс нижних дыхательных путей, развитием внебольничной двусторонней пневмонии, дыхательной недостаточности, инфекционно-токсического шока и ДВС-синдрома с летальным исходом на 12 день болезни. Такое быстро прогрессирующее течение заболевания убедительно показывает, что микстинфекция *Bordetella pertussis* в ассоциации с вирусными патогенами, протекает крайне тяжело, особенно у младенцев и не привитых от коклюша детей.

С целью специфической профилактики коклюша и его тяжелых форм у новорожденных и детей раннего возраста необходимо проведение иммунизации против коклюша беременных.

Список литературы:

1. Самодова О.В., Кригер Е.А., Карамян В.Г., Рогушина Н.Л., Бровкова К.П. Гуморальный иммунитет к коклюшу в диадах «мать и дитя». Журнал инфектологии. 2020; 12(5): 72–77. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-72-77
2. Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Бляхер М.С., Скирда Т.А. Коклюш у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020:64.
3. Краснов В.В., Ильяненок К.Ф., Павлович Л.Р., Кузмичева М.В. Коклюш у детей первого года жизни. Детские инфекции. 2018; 17(1): 12–17. doi: http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17
4. Li C, Huang C, Zhang R, Wang H, Tian S, Tang Y-W, Deng J. Evaluation of BioFire Respiratory Panel 2 plus for Detection of *Bordetella pertussis* in Nasopharyngeal Swab Specimens from Children with Clinically Suspected Pertussis. *Microbiology Spectrum*. 2023 Jan/Feb; 11:1–10. doi.org/10.1128/spectrum.01806-22
5. Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Драчева Н.А., Вартанян Р.В., Бунин С.В. 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
6. Pandolfi E, Panera N, Alisi A. Cytokine expression patterns in hospitalized children with *Bordetella pertussis*, Rhinovirus or co-infection. *Sci Rep*. 2021; 11(1):10948 doi.org/10.1038/s41598-021-89538-0

References:

1. Samodova O.V., Kriger E.A., Karamyan V.G., Rogushina N.L., Brovkova K.P. Humoral immunity to whooping cough in mother-child dyads. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 12(5): 72–77. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-72-77
2. Popova O.P., Mazankova L.N., Blyaher M.S., Skirda T.A. Whooping cough in children. Moscow: GEOTAR-Media. 2020:64. (In Russ.)
3. Krasnov V.V., Ilyanekov K.F., Pavlovich L.R., Kuzmicheva M.V. Whooping cough in children of the first year of life. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 17(1):12–17. (In Russ.) doi: http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17
4. Li C, Huang C, Zhang R, Wang H, Tian S, Tang Y-W, Deng J. Evaluation of BioFire Respiratory Panel 2 plus for Detection of *Bordetella pertussis* in Nasopharyngeal Swab Specimens from Children with Clinically Suspected Pertussis. *Microbiology Spectrum*. 2023 Jan/Feb; 11:1–10. doi.org/10.1128/spectrum.01806-22
5. Popova O.P., Blyaher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Dracheva N.A., Vartanyan R.V., Bunin S.V. Clinical and immunological features of the combined course of whooping cough and rhinovirus infection in children. *Rossiiskij 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
6. Pandolfi E, Panera N, Alisi A. Cytokine expression patterns in hospitalized children with *Bordetella pertussis*, Rhinovirus or co-infection. *Sci Rep* 2021; 11(1):10948 doi.org/10.1038/s41598-021-89538-0

Статья поступила 07.06.24

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

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

Клинический случай инфекционного мононуклеоза, осложненный невротатией лицевого нерва

ШВЕЦ Т. Е., ГАШИНА Е. А., ЛОБОВА Е. Ф.

ФГОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — актуальная проблема педиатрической практики, имеющая тенденцию к росту заболеваемости в РФ и других странах. Вовлечение в иммунное воспаление печени при инфекционном мононуклеозе, сопровождающееся её увеличением, появлением желтухи и повышением активности трансаминаз, встречается с частотой 17–90% случаев и зависит от тяжести ИМ, в то время как нейроинфекции Эпштейна-Барр-вирусной этиологии, осложняющие ИМ, встречаются не более, чем у 5% пациентов. В данной статье представлен клинический случай инфекционного мононуклеоза с поражением печени и возникновением раннего осложнения — невротатии правого лицевого нерва у ребенка 15 лет.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, поражение печени, невротатия лицевого нерва

Clinical case of infectious mononucleosis with facial neuropathy

Shvets T. E., Gashina E. A., Lobova E. F.

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

Infectious mononucleosis is a current problem of pediatric practice, which tends to increase the incidence in the Russian Federation and other countries. Liver dysfunction of varying severity in infectious mononucleosis occur with a frequency of 17–90% of cases while Epstein-Barr neuroinfections of viral etiology occur in no more than 5% of patients. This article presents a clinical case of infectious mononucleosis with liver damage and right facial neuropathy in a 15-year-old child.

Keywords: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, liver damage, facial neuropathy

Для цитирования: Швец Т.Е., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф. Клинический случай инфекционного мононуклеоза, осложненный невротатией лицевого нерва. *Детские инфекции*. 2024; 23(3):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-69-72

For citation: Shvets T.E., Gashina E.A., Lobova E.F. Clinical case of infectious mononucleosis with facial neuropathy. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(3):69-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-69-72

Информация об авторах:

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

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

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

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — актуальная проблема педиатрической практики, имеющая тенденцию к росту заболеваемости в РФ и других странах [1, 2, 3]. Этиологически заболевание связано с различными возбудителями, наиболее типичным среди них является вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ). Большинство случаев первичной ВЭБ-инфекции является субклиническими или стертыми. В случае развития ИМ, тяжесть болезни определяется выраженностью общеинфекционных проявлений, нарушением функции пораженных органов, гематологическими сдвигами и развитием осложнений. Частота вовлечения в иммунное воспаление печени при ИМ, сопровождающееся её увеличением, появлением желтухи и повышением активности трансаминаз, по данным одних авторов колеблется от 17–до 50% [2, 3, 4, 5], другие указывают распространенность поражения до 80–90% случаев [6, 7]. Патогенез поражения печени при ИМ не до конца ясен. Механизм повреждения гепатоцитов и эндотелиальных клеток печени не вызывается прямым действием ВЭБ, так как отсутствует значимая взаимосвязь между уровнем ДНК вируса в крови пациентов и тяжестью цитолиза гепатоцитов [6]. В результате действия медиаторов воспаления инфицированными ВЭБ CD8⁺ Т-лимфоцитами, в клетках печени происходят отек, вакуолизация, некроз с лимфоцитарной и моноцитарной инфильтрацией [4, 6]. Также отмечено ингибирование антиоксидантных механизмов по-

средством выработки аутоантител к гепатоцитам [4]. Степень поражения печени при ВЭБ-ИМ варьируется от легкого самокупирующегося цитолитического синдрома [4, 5] до редких случаев молниеносного гепатита с острой печеночной недостаточностью, как одной из причин смерти и показаний для трансплантации печени [6]. Из-за более сильных иммунных реакций тяжелое поражение печени более характерно для детей старшего возраста [5, 8], особенно девочек [6]. Если вовлечение в иммунное воспаление печени типично для ИМ, то поражение нервной системы (НС) при ВЭБ-инфекции наблюдается не чаще, чем в 1–5% случаев [9, 10]. Это может происходить одновременно с типичными проявлениями болезни и в периоде реконвалесценции заболевания [10, 11]. Патогенез поражения связан с прямым действием вируса на астроциты и нейроны, с нарушением кровоснабжения структур НС или опосредованной антителами постинфекционной воспалительной реакцией с последующей демиелинизацией [6, 10, 12]. Клинические формы поражения НС ВЭБ-этиологии представлены энцефалитами, менингитами, поперечным миелитом, моно- и полиневротатиями [6, 10]. Хотя невротатия лицевого нерва (НЛН) составляет по данным ФГБУ НИИДИ ФМБА России до 76% мононевротатий детского возраста [13], вирус Эпштейна-Барр или не упоминается в числе возможных причин прозопареза [14–16] или указан нечастым этиологическим

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови пациентки А.
Table 1. Dynamics of biochemical blood parameters of patient A

Дата (день болезни) / показатель Date (day of illness) / indicator	Протеин, г/л Protein, g/l	Альбумин, г/л Albumin, g/l	Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/l	Билирубин прямой, мкмоль/л Direct bilirubin, μmol/l	АЛТ, ед/л ALT, u/l	АСТ, ед/л AST, u/l
Нормальные значения normal value	63–85	35–50	до 17,1 below 17.1	до 5,1 below 5.1	5–40	5–40
31.03.23 (6-й день болезни) (6th day of illness)	73	42	43	17	159	246
4.04.23 (10-й день болезни) (10th day of illness)	62	34	42	16	144	163
11.04.23 (17-й день болезни) (17th day of illness)	60	34	60	32	156	201
13.04.23 (19-й день болезни) (19th day of illness)	76	34	52	37	168	176
17.04.23 (23-й день болезни) (23rd day of illness)	81	38	36	24	127	118
24.04.23 (30-й день болезни) (30th day of illness)	77	41	10	—	103	47

фактором [10, 17–20], что может быть связано с редким обследованием на данный вирус [19]. Описаны лишь немногочисленные случаи ВЭБ-ассоциированной невралгии лицевого нерва у детей [20].

Мы представляем клинический случай тяжелой формы ИМ, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр, с невралгией лицевого нерва у девочки 15 лет. Получено информированное согласие.

Клиническое наблюдение. Пациентка А., 15 лет, наблюдалась в инфекционном стационаре БУЗОО «Городская детская клиническая больница №3» г. Омска с 30 марта 2023 года по 26 апреля 2023 года (26 койко-дней). Доставлена в стационар бригадой скорой помощи на 5 сутки болезни с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, слабость, недомогание, нарушение носового дыхания. Контакт с инфекционными больными отрицался, в школе карантин не зарегистрирован. В течение последнего месяца за пределы Омской области не выезжала. До настоящего заболевания соматически здорова, вакцинирована по возрасту, аллергологический, парентеральный и семейный анамнез — без отягощения.

Из анамнеза болезни выяснено, что заболела 26.03.23, когда обратили внимание на слабость, недомогание, отечность лица. До третьего дня болезни перечисленные симптомы сохранялись, температура тела держалась на нормальных цифрах. На третий день заболевания зарегистрирован подъем температуры до 39°C, появились боли в правом подреберье. До пятого дня болезни положительной динамики не было, что яви-

лось поводом для осмотра участкового педиатра и направления на госпитализацию.

На момент поступления в стационар (пятый день болезни): состояние средней тяжести за счет общеинфекционных проявлений, температура тела — 38,8°C, частота дыхания — 21 в мин, сатурация — 100%, частота сердечных сокращений 98 в минуту, АД — 115/75 мм рт. ст. Лицо одутловатое. Носовое дыхание было затруднено, без отделяемого из носовых ходов. Пальпировались единичные подчелюстные, а также передне- и заднешейные лимфатические узлы с обеих сторон, множественные, в виде «пакетов», эластичные, безболезненные, размером до 15 мм. При осмотре ротоглотки слизистая ярко гиперемирована, миндалины увеличены, в лакунах рыхлый налет желтоватого цвета. В последующем при бактериологическом исследовании мазка с поверхности миндалин был обнаружен обильный рост *S. aureus*. Печень при пальпации выступала из-под края реберной дуги на 0,5 см по среднеключичной линии (СКЛ), селезенка не пальпировалась. В анализе периферической крови регистрировался лимфоцитоз за счет атипичных мононуклеаров (лейкоциты — $9,1 \times 10^9$ /л: лимфоцитов — 33%, атипичных мононуклеаров — 41%). Госпитализирована с диагнозом: Инфекционный мононуклеоз.

В динамике на седьмой день болезни (третий день госпитализации) у девочки на фоне сохранения общеинфекционных проявлений и лимфопролиферативного синдрома появились иктеричность кожи, склер и слизистой полости рта. Размеры печени увеличились до +1,5 см по СКЛ. Наблюдалось потемнение мочи («цвета пива»).

В биохимическом анализе крови выявлены гипербилирубинемия с увеличением прямой фракции, гиперферментемия: АЛТ увеличена в четыре раза, АСТ — в шесть раз (табл. 1). Исследование крови методом ИФА не выявило у пациентки маркеров вирусных гепатитов А, В и С: HBsAg, anti-HCV суммарные, anti-HAV IgM — отрицательно (Лаборатория «Инвитро», Омск). До десятого дня болезни отмечалось нарастание лимфопролиферативного синдрома: дышала через рот, подчелюстные лимфоузлы увеличились до 2 см, шейные сохранялись множественными, размеры выросли максимально до 2,5 см, стал пальпироваться подбородочный лимфоузел 1,5 см в диаметре. Увеличились размеры печени (+2,5 см по СКЛ) и стала пальпироваться селезенка на 1,5 см из-под края реберной дуги. В анализе периферической крови на 10-й день болезниросло количество лейкоцитов ($20 \times 10^9/\text{л}$) сохранялся лимфоцитоз (35%) и атипичные мононуклеары (40%). По данным абдоминального УЗИ размеры паренхиматозных органов продолжали увеличиваться до двадцатого дня болезни (косовертикальный размер печени нарастал от 131 до 170 мм, размер селезенки — от 119 x 40 мм до 151 x 58 мм на шестой и 20-й день болезни соответственно), было обнаружено увеличение размеров мезентериальных лимфатических узлов.

Фебрильная лихорадка сохранялась до 16-го дня болезни, субфебрильная температура и налеты на миндалинах — еще трое суток. С 20-го дня болезни начали постепенно уменьшаться размеры лимфатических узлов и стало улучшаться носовое дыхание. С 25-го дня болезни перестала пальпироваться селезенка. Интенсивность желтухи постепенно уменьшалась. Для установления этиологии инфекционного мононуклеоза проведено исследование крови методом ИФА (Лаборатория «Инвитро», Омск): IgM к ЦМВ — отрицательно, IgG к ЦМВ — 208,0 АЕ/мл; IgM к капсидному антигену ВЭБ — 13,5 АЕ/мл; IgG к капсидному антигену ВЭБ — отрицательно, что установило ВЭБ-этиологию ИМ на фоне латентной цитомегаловирусной инфекции. По мере стихания основных проявлений инфекционного мононуклеоза на 23-й день болезни (19-й день стационарного лечения) девочка стала жаловаться на боли в правой половине лица, на следующий день появилась асимметрия лица и слезотечение из правого глаза. Объективно: слезостояние в ОД, жидкость каплями выливалась изо рта. Подвиж-

ность брови, крыла носа и угла рта справа была снижена, правая носогубная складка сглажена и симптом «паруса» правой щеки. Веки смыкались при асимметричном зажмуривании с положительным симптомом ресниц справа. Осмотрена неврологом, диагностирована невралгия правого лицевого нерва, как позднее осложнение ИМ ЭБВ-этиологии на 23 день болезни.

В лечении пациентка получала дезинтоксикационную антибактериальную, патогенетическую и симптоматическую терапию. На фоне проводимого лечения уменьшались изменения функциональных проб печени: нормализовался уровень общего билирубина, прямой билирубин не определялся, уменьшилась гиперферментемия до 2,5 норм (табл. 1). Функция мимических мышц правой половины лица постепенно стала восстанавливаться. На 27-й день госпитализации (31-й день болезни) пациентка была выписана из стационара с улучшением. На момент выписки сохранялась субиктеричность склер, носовое дыхание нормализовалось. Шейные лимфатические лимфоузлы сохранялись множественными, но уменьшились до 0,5—1 см в диаметре. Пальпаторно гепато-лиенальный синдром не выявлялся, но сохранялся по данным УЗИ (косовертикальный размер печени — 135 мм, селезенка — 125 x 47 мм). Прекратились слезотечение и слезостояние в ОД, выливание жидкости изо рта. Увеличился объем движений мимической мускулатуры справа без полного восстановления, уменьшилась сглаженность носогубной складки и выраженность симптома ресниц справа, щека стала менее «парусной». В периферической крови нормализовалось количество лейкоцитов, сохранялся лимфоцитоз (лейкоциты — $5,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов — 77%). Девочка выписана под наблюдение педиатра и невролога поликлиники с рекомендациями.

Особенностью этого клинического случая явилось развитие невралгии правого лицевого нерва как позднего осложнения острой первичной ВЭБ-инфекции у ребенка подросткового возраста на фоне персистирующей цитомегаловирусной инфекции. Таким образом, в данном клиническом примере, ИМ ВЭБ-этиологии на фоне персистирующей ЦМВ-инфекции протекал не только с поражением печени, но и осложнился невралгией лицевого нерва на 23 день болезни и потребовал длительного стационарного лечения и дальнейшей реабилитации.

Список литературы:

1. Соломай Т.В. Динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019; 63(4):186–192. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192>
2. Liu M, Wang X, Zhang L, Feng G, Zeng Y, Wang R, Xie Z. Epidemiological characteristics and disease burden of infectious mononucleosis in hospitalized children in China: A nationwide retrospective study. *Viral Sin*. 2022 Oct; 37(5):637–645. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.07.007>
3. Куликова М. М., Соломай Т. В., Семенов Т. А. Клинико-лабораторные особенности первичной острой и реактивации хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей (систематический обзор и метаанализ). *Детские инфекции*. 2022; 21(1):49–55. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-49-55>

References:

1. Solomaj T.V. Dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis. *Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii*. 2019; 63(4):186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192>
2. Liu M, Wang X, Zhang L, Feng G, Zeng Y, Wang R, Xie Z. Epidemiological characteristics and disease burden of infectious mononucleosis in hospitalized children in China: A nationwide retrospective study. *Viral Sin*. 2022 Oct; 37(5):637–645. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.07.007>
3. Kulikova M.M., Solomaj T.V., Semenenko T.A. Clinical and laboratory differences between primary acute and reactivation of chronic Epstein-Barr viral infection in children (systematic review and meta-analysis). *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(1):49–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-49-55>

4. Rutkowska M, Pokorska-Śpiewak M. Epstein Barr Virus Hepatitis-A Mild Clinical Symptom or a Threat? *Vaccines (Basel)*. 2023 Jun 19; 11(6):1119. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061119>
5. Бобровицкая А.И., Дубовая А.В., Лепихова Л.П., Захарова Л.А., Карачаева Е.С. Некоторые клинико-патогенетические аспекты первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей. *Военная и тактическая медицина, медицина неотложных состояний*. 2022; 2(5):42–56. <https://doi.org/10.55359/2782-3296.2022.81.55.006>
6. Zhang C, Cui S, Mao G, Li G. Clinical Characteristics and the Risk Factors of Hepatic Injury in 221 Children With Infectious Mononucleosis. *Front Pediatr*. 2022 Jan 12; 9:809005. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.809005>
7. Leonardsson, H., Hreinsson, J. P., Löve, A., & Björnsson, E. S. Hepatitis due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: clinical features and outcomes. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017; 52(8):893–897. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1319972>
8. Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, Nielsen LP, Voldstedlund M, Hjalgrim H. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019 Dec 17; 14(12):e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
9. Mazur-Melewska K, Breńska I, Jończyk-Potoczna K, et al. Neurologic Complications Caused by Epstein-Barr Virus in Pediatric Patients. *Journal of Child Neurology*. 2016; 31(6):700–708. <https://doi.org/10.1177/0883073815613563>
10. Tselis, AC. Chapter 13: Epstein-Barr virus infections of the nervous system. En: *Handbook of Clinical Neurology*. 2014; 123:285–305.
11. Patel P. Neurological Complications Diseases of Epstein-Barr virus. 2022; *J Clin Infect Dis Pract*, 7:149. <https://doi.org/10.4172/2476-213X.1000149>
12. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr Virus Infection in the Development of Neurological Disorders. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020; 32(Pt A):35–52. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2020.01.001>
13. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Алексеева Л.А., Иванова М.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей. *Детские инфекции*. 2014; 13(1):8–18. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18>
14. Karalok ZS, Taskin BD, Ozturk Z, Gurkas E, Koc TB, Guven A. Childhood peripheral facial palsy. *Childs Nerv Syst*. 2018 May; 34(5):911–917. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3742-9>
15. Özkale Y, Erol I, Saygi S, et al. Overview of pediatric peripheral facial nerve paralysis. *J Child Neurol*. 2014; 30(2):193–99.
16. Wohrer D, Moulding T, Titomanlio L, Lenglar L. Acute Facial Nerve Palsy in Children: Gold Standard Management. *Children (Basel)*. 2022 Feb 17; 9(2):273. <https://doi.org/10.3390/children9020273>
17. 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):3943. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-39-43>
18. Bilge, S., Mert, G.G., Hergüner, M.Ö. et al. Peripheral facial nerve palsy in children: clinical manifestations, treatment and prognosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2022; 58:152. <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00596-1>
19. Vogelник K, Matos A. Facial nerve palsy secondary to Epstein-Barr virus infection of the middle ear in pediatric population may be more common than we think. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Nov; 129(21–22):844–847. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1259-y>
20. Álvarez-Argüelles ME, Rojo-Alba S, Rodríguez Pérez M, Abreu-Salinas F, de Lucio Delgado A, Melón García S. Infant Facial Paralysis Associated with Epstein-Barr Virus Infection. *Am J Case Rep*. 2019 Aug 17; 20:1216–1219. <https://doi.org/10.12659/AJCR.917318>
4. Rutkowska M, Pokorska-Śpiewak M. Epstein Barr Virus Hepatitis-A Mild Clinical Symptom or a Threat? *Vaccines (Basel)*. 2023 Jun 19; 11(6):1119. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061119>
5. Bobroviczkaya A.I., Dubovaya A.V., Lepikhova L.P., Zakharova L.A., Karachaeva E.S. Some clinical and pathogenetic aspects of the primary form of Epstein-Barr viral infection in children *Voennaya i Takticheskaya Medicina, Medicina Neotlozhny`x Sostoyaniy*. 2022; 2(5):42–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.55359/2782-3296.2022.81.55.006>
6. Zhang C, Cui S, Mao G, Li G. Clinical Characteristics and the Risk Factors of Hepatic Injury in 221 Children With Infectious Mononucleosis. *Front Pediatr*. 2022 Jan 12; 9:809005. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.809005>
7. Leonardsson, H., Hreinsson, J. P., Löve, A., & Björnsson, E. S. Hepatitis due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: clinical features and outcomes. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017; 52(8):893–897. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1319972>
8. Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, Nielsen LP, Voldstedlund M, Hjalgrim H. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019 Dec 17; 14(12):e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
9. Mazur-Melewska K, Breńska I, Jończyk-Potoczna K, et al. Neurologic Complications Caused by Epstein-Barr Virus in Pediatric Patients. *Journal of Child Neurology*. 2016; 31(6):700–708. <https://doi.org/10.1177/0883073815613563>
10. Tselis, AC. Chapter 13: Epstein-Barr virus infections of the nervous system. En: *Handbook of Clinical Neurology*. 2014; 123:285–305.
11. Patel P. Neurological Complications Diseases of Epstein-Barr virus. 2022; *J Clin Infect Dis Pract*, 7:149. <https://doi.org/10.4172/2476-213X.1000149>
12. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr Virus Infection in the Development of Neurological Disorders. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020; 32(Pt A):35–52. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2020.01.001>
13. Skripchenko N.V., Lobzin V.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Alekseeva L.A., Ivanova M.V., Vilnits A.A., Gorelik E.Yu., Skripchenko E.Yu. Neuroinfectious diseases in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2014; 13(1):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18>
14. Karalok ZS, Taskin BD, Ozturk Z, Gurkas E, Koc TB, Guven A. Childhood peripheral facial palsy. *Childs Nerv Syst*. 2018 May; 34(5):911–917. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3742-9>
15. Özkale Y, Erol I, Saygi S, et al. Overview of pediatric peripheral facial nerve paralysis. *J Child Neurol*. 2014; 30(2):193–99.
16. Wohrer D, Moulding T, Titomanlio L, Lenglar L. Acute Facial Nerve Palsy in Children: Gold Standard Management. *Children (Basel)*. 2022 Feb 17; 9(2):273. <https://doi.org/10.3390/children9020273>
17. Irikova M.A., Skripchenko E.Yu., Voitenkov V.B., Marchenko N.V., Skripchenko N.V., Goleva O.V., Petrov I.B. Clinical and etiological features of peadiatric facial neuropathy and their role in predicting outcomes. *Journal Infectology*. 2023; 15(3):39–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-39-43>
18. Bilge, S., Mert, G.G., Hergüner, M.Ö. et al. Peripheral facial nerve palsy in children: clinical manifestations, treatment and prognosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2022; 58:152. <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00596-1>
19. Vogelник K, Matos A. Facial nerve palsy secondary to Epstein-Barr virus infection of the middle ear in pediatric population may be more common than we think. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Nov; 129(21–22):844–847. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1259-y>
20. Álvarez-Argüelles ME, Rojo-Alba S, Rodríguez Pérez M, Abreu-Salinas F, de Lucio Delgado A, Melón García S. Infant Facial Paralysis Associated with Epstein-Barr Virus Infection. *Am J Case Rep*. 2019 Aug 17; 20:1216–1219. <https://doi.org/10.12659/AJCR.917318>

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