

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 definf.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 05.11.2024 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Толстова Е. М., Никонова М. А., Зайцева О. В., Зайцева Н. С., Локшина Э. Э., Беседина М. В., Кузина С. Р., Куликова Е. В., Беляева Т. Ю. Особенности респираторного сезона в 2022–23 г. и 2023–24 г. по данным детского городского стационара 5
- Иголкина А. А., Кусакин А. В., Скрипченко Н. В., Вильниц А. А., Алексеева Л. А., Бессонова Т. В., Голева О. В., Марченко Н. В., Ирикова М. А., Чухловин А. Б., Крылов А. В., Базиян Е. В., Эйсмонт Ю. А., Глотов О. С. Анализ экспрессии генов у пациентов в период острой церебральной недостаточности и поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции 13
- Цыганков А. Е., Малышев О. Г., Овсянников Д. Ю., Гостева О. М., Колганова Н. И., Кршеминская И. В., Солодовникова О. Н., Щепкина Е. В., Проценко Д. Н. Особенности течения тяжелого острого бронхолита метапневмовирусной этиологии у детей 18
- Райкович М. С., Чуелов С. Б., Пылаева С. К., Савельева Д. Д., Чернышева А. А., Тосоева С. А., Намазова Д. Д., Иванова Ю. Н., Слатецкая А. Н., Россина А. Л., Сайфуллин М. А., Петрайкина Е. Е., Шамшева О. В. COVID-19 у детей с соматической патологией. 22
- Карпович Г. С., Куимова И. В., Рябиченко Т. И., Обухова О. О., Воевода М. И. Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом 29
- Горячева Л. Г., Мирзова А. У., Мукомолова А. Л. Вирусный гепатит А у детей: ложное благополучие? 35

В помощь практическому врачу

- Сайфуллин М. А., Мазанкова Л. Н., Ртищев А. Ю., Абрамова Е. Н., Антипат Н. А., Зверева Н. Н., Иванова О. А., Коликова М. А., Рахалина А. А., Румянцева К. К., Самков А. А., Тюрин И. Н. Результаты мониторинга вероятных случаев острого тяжелого гепатита неясной этиологии у детей в городе Москве в 2022 году 40

Обзор литературы

- Буханцова Е. С., Ковалев О. Б., Шамшева О. В., Молочкова О. В., Каменская И. Б. Эпидемиологическая и клиническая значимость ротавирусной инфекции в период вакцинации 46

Случай из практики

- Попова О. П., Бунин С. В., Федорова И. М., Котелева С. И., Швецова Ю. В., Кардонова Е. В., Жарикова К. В. Семейный очаг сочетанного течения коклюша и кори 54
- Пузырёва Л. В., Ларькин В. И., Мишкин В. В., Пимов С. Г., Ларькин И. И., Шеффер Е. П., Пайманова Л. Н., Гашина Е. А., Лобова Е. Ф., Сабаяева Н. А. Церебральные нарушения как осложнение коклюша у ребенка до года 57
- Хохлова А. П., Зизюкина К. С., Саркисян Е. А., Жиркова Ю. В., Ковалев О. Б., Мущерова Д. М., Миронова В. А., Комарова А. А., Макарова Л. М., Холоднова Н. В., Шумилов П. В. Гипогалактия как причина неонатальной гипернатриемии 63
- Краснова Л. И., Мусатова Л. А., Прокофьев И. А., Кондратьев Н. Л., Модякова К. А., Сидачкова А. О., Хлынина Я. А. Бешенство у ребенка в Пензенской области: клинический случай 70



CHILDREN'S INFECTIONS

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE DECEMBER 2002, THE JOURNAL IS PUBLISHED QUARTERLY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

Signed in print 05.11.2024

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Tolstova E. M., Nikonova M. A., Zaytseva O. V., Zaitseva N. S., Lokshina E. E., Besedina M. V., Kuzina S. R., Kulikova E. V., Belyaeva T. Yu. Characteristics of the respiratory season in 2022–23 and 2023–24 according to data from the city children's hospital	5
Igolkina A. A., Kusakin A. V., Skripchenko N. V., Vil'nic A. A., Alekseeva L. A., Bessonova T. V., Goleva O. V., Marchenko N. V., Irikova M. A., Chuhlovina A. B., Krylov A. V., Baziian E. V., Esmont Y. A., Glotov O. S. Analysis of gene expression in patients during acute cerebral insufficiency and late convalescence after severe neuroinfection	13
Tsygankov A. E., Malyshev O. G., Ovsyannikov D. Yu., Gosteva O. M., Kolganova N. I., Krsheminskaya I. V., Solodovnikova O. N., Shchepkina E. V., Protsenko D. N. Features of the course of severe acute bronchiolitis of Human Metapneumovirus etiology in children	18
Rajkovic M. S., Chuelov S. B., Pylaeva S. K., Saveleva D. D., Chernysheva A. A., Tosoeva S. A., Namazova D. D., Ivanova J. N., Slatetskaya A. N., Rossina A. L., Sayfullin M. A., Petryaykina E. E., Shamsheva O. V. COVID-19 in children with somatic pathology	22
Karpovich G. S., Kuimova I. V., Ryabichenko T. I., Obukhova O. O., Voevoda M. I. Determination of spontaneous and stimulated cytokine production in cell culture in patients with COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome	29
Goryacheva L. G., Mirzova A. U., Mukomolova A. L. Viral hepatitis A in children: a false prosperity?	35

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

Sayfullin M. A., Mazankova L. N., Rtischev A. Yu., Abramova E. N., Antypat N. A., Zvereva N. N., Ivanova O. A., Kolikova M. A., Rakhalina A. A., Rummyantseva K. K., Samkov A. A., Tyurin I. N. Results of monitoring probable cases of acute severe hepatitis of unknown etiology in children in Moscow in 2022	40
--	----

REVIEW OF THE LITERATURE

Bukhantsova E. S., Kovalev O. B., Shamsheva O. V., Molochkova O. V., Kamenskaya I. B. Epidemiological and clinical significance of rotavirus infection during the vaccination period	46
--	----

CASE REPORT

Popova O. P., Bunin S. V., Fedorova I. M., Koteleva S. I., Shvetsova Ju. V., Kardonova Ye. V., Zharikova K. V. Familial focus of combined course of whooping cough and measles: clinical observation	54
Puzyreva L. V., Larkin V. I., Mishkin V. V., Pimov S. G., Larkin I. I., Schaefer E. P., Paimanova L. N., Gashina E. A. I, Lobova E. F. I, Sabaeva N. A. Cerebral disorders as a complication of whooping cough in a child under one year old	57
Khokhlova A. P., Zizyukina K. S., Sarkisyan H. A., Zhirkova Yu. V., Kovalev O. B., Muscherova D. M., Mironova V. A., Komarova A. A., Makarova L. M., Ovsyannikova M. A., Kholodnova N. V., Shumilov P. V. Hypogalactia as a cause of neonatal hypernatremia	63
Krasnova L. I., Musatova L. A., Prokofiev I. A., Kondratyuk N. L., Modyakova K. A., Sidakova A. O., Khlynina Y. A. Rabies in a child in Penza region (clinical case)	70



Особенности респираторного сезона в 2022—23 г. и 2023—24 г. по данным детского городского стационара

Толстова Е. М.¹, Никонова М. А.¹, Зайцева О. В.¹, Зайцева Н. С.¹, Локшина Э. Э.¹, Беседина М. В.¹, Кузина С. Р.¹, Куликова Е. В.¹, Беляева Т. Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира»

Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Окончание пандемии COVID-19 в осенне-зимнем сезоне респираторной заболеваемости 2022—23 г. характеризовалось повышением числа заболевших, смещением классических пиков заболеваемости для различных инфекций, преобладанием гриппа и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ). **Материалы и методы.** Проведен клинико-этиологический анализ респираторных инфекций у детей в перепрофилированных отделениях детского городского стационара в сезоне 2023—24 г. **Результаты.** При сравнении с последним пандемическим сезоном отмечено более позднее начало с постепенным смещением к обычным срокам подъемов вирусной заболеваемости. Преобладающий в настоящее время вариант SARS-CoV-2 Omicron приобрел свойства обычной респираторной вирусной инфекции, в настоящее время всесезонной, с нетяжелым течением, без необходимости госпитализации. Число больных гриппом уменьшилось и отсутствовали больные с тяжелым течением этой инфекции. Яркой особенностью первого постпандемического сезона стала вспышка микоплазменной инфекции, проявлявшейся в большом числе случаев пневмоний.

Ключевые слова: респираторные вирусы, постпандемический сезон, дети, микоплазма, SARS-CoV-2

Characteristics of the respiratory season in 2022—23 and 2023—24 according to data from the city children's hospital

Tolstova E. M.¹, Nikonova M. A.¹, Zaytseva O. V.¹, Zaitseva N. S.¹, Lokshina E. E.¹, Besedina M. V.¹, Kuzina S. R.¹, Kulikova E. V.¹, Belyaeva T. Yu.²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

²St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

The end of the COVID-19 pandemic in the respiratory disease season of 2022—23 was characterized by an increase in the number of cases, a shift in the classic peaks of morbidity for various infections, and a predominance of influenza and respiratory syncytial virus infection (RSVI). **Materials and methods.** When compared with the last pandemic season, a later start of the 2023—24 respiratory season was noted with a gradual shift to the usual pre-pandemic period timing of viral morbidity increases. **Results.** The currently prevailing SARS-CoV-2 Omicron variant has acquired the properties of a common respiratory viral infection, currently all-season, with a mild course, without the need for hospitalization. The number of patients with influenza has decreased and there were no patients with a severe course of this infection. A feature of the first post-pandemic season was the outbreak of mycoplasma infection, which was a reason of large number of pneumonia cases.

Keywords: respiratory viruses, post pandemic season, children, mycoplasma, SARS-CoV-2

Для цитирования: Толстова Е.М., Никонова М.А., Зайцева О.В., Зайцева Н.С., Локшина Э.Э., Беседина М.В., Кузина С.Р., Куликова Е.В., Беляева Т.Ю. Особенности респираторного сезона в 2022—23 г. и 2023—24 г. по данным детского городского стационара. Детские инфекции. 2024; 23(4):5-12. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-5-12

For citation: Tolstova E.M., Nikonova M.A., Zaytseva O.V., Zaitseva N.S., Lokshina E.E., Besedina M.V., Kuzina S.R., Kulikova E.V., Belyaeva T. Yu. Characteristics of the respiratory season in 2022—23 and 2023—24 according to data from the city children's hospital. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4): 5-12. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-5-12

Информация об авторах:

Толстова Евгения Михайловна (Tolstova E.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российский университет медицины; tepec@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>

Никонова Мария Алексеевна (Nikonova M.), ассистент кафедры педиатрии, Российский университет медицины; masha3224.ermakova@mail.ru;

<http://orcid.com/0009-0006-2623-1626>

Зайцева Ольга Витальевна (Zaytseva O.), д.м.н., профессор, педиатрии Российский университет медицины; olga6505963@yandex.ru,

<http://orcid.com/0000-0003-3426-3426>

Зайцева Надежда Станиславовна (Zaitseva N.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии. Российский университет медицины; zaitseva.ns@gmail.com,

<http://orcid.com/0000-0003-1868-1396>

Локшина Эвелина Эдуардовна (Lokshina E.), к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Российский университет медицины; elokshina@yandex.ru,

<http://orcid.com/0000-0001-6006-7846><https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>

Беседина Марина Валерьевна (Besedina M.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российский университет медицины; mari-bese@yandex.ru,

<http://orcid.com/0000-0003-1160-7855>

Кузина Софья Романовна (Kuzina S.), аспирант кафедры педиатрии, Российский университет медицины; oehk2008@yandex.ru;

<http://orcid.com/0000-0002-8565-266X>

Куликова Елена Вильевна (Kulikova E.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российский университет медицины; ev_kulikova@mail.ru

Беляева Татьяна Юрьевна (Belyaeva T.), зам. главного врача по лечебной работе, ДГКБ св. Владимира ДЗМ; dgkbsv@zdrav.mos.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>

Осенне-зимний сезон респираторной заболеваемости 2022—23 г., последний в период пандемии COVID-19, характеризовался значительным повышением

ем числа заболевших, смещением классических пиков заболеваемости для различных инфекций, преобладанием гриппа и респираторно-синцитиальной вирусной

инфекции (РСВИ) в связи с деэскалационной динамикой мероприятий [1]. Изучение дальнейших трендов в изменении этиологии респираторных инфекций у детей в периоды повышенной сезонной заболеваемости представляется важным для понимания закономерностей течения эпидемиологических процессов, разработки схем профилактических и лечебных мероприятий. Нами был продолжен клинико-этиологический анализ респираторных инфекций у детей в перепрофилированных отделениях детского городского стационара.

Цель: провести анализ клинико-эпидемиологических особенностей острых инфекций дыхательных путей у госпитализированных в перепрофилированные отделения детской городской клинической больницы в осенне-зимне-весеннем сезоне 2023—24 г. в сравнении с последним сезоном повышенной респираторной заболеваемости периода пандемии.

Материалы и методы исследования

Нами было проведено ретроспективное исследование на основе анализа данных медицинских карт пациентов перепрофилированных отделений ДГКБ Св. Владимира в эпидемический сезон респираторной заболеваемости 2023—24 г. В когорту вошли дети, госпитализированные в ДГКБ Св. Владимира в период с 26.11.23 по 16.03.24 с признаками острых инфекций дыхательных путей в возрасте от 0 до 18 лет.

Всем пациентам проводились иммунохроматографические экспресс-тесты на грипп типа А и В, COVID-19; мазки со слизистой носа и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) на SARS-CoV-2; вирусную панель ПЦР-РВ производства АмплиСенс® (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора): Influenza virus A/B-FL (РНК вирусов гриппа А и В); Influenza virus A-тип-FL (субтипы H1N1 и H3N2 вируса гриппа А); Influenza virus A H5N1-FL (РНК вируса гриппа А и субтипа H5N1); ОРВИ-скрин-FL (РНК респираторно-синцитиального вируса, hRSv), метапневмовируса (hMpv), вирусов парагриппа 1—4 типов (hPiv), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1 (hCov), риновирусов (hRv), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (hAdv) и бокавируса (hBov). Ряду пациентов назначалась ПЦР-РВ для выявления ДНК Human Herpes Virus 6 (HHV-6), Epstein-Barr Virus (EBV) и *Bordetella pertussis*,

бактериологические и серологические исследования методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS, версия 23. Для определения типа распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения в случае нормальной выборки, медианы, 25 и 75 квартилей при ненормальном распределении. Сравнительные характеристики рассчитывались с помощью Т критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни. Для выявления сочетанных признаков использовались таблицы сопряженности. Для сравнения номинальных и порядковых переменных использовался критерий согласия Хи-квадрат Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Всего было проанализировано 1473 карты пациентов, 669 девочек (45,4%) и 804 мальчика (54,6%) от 1 месяца до 18 лет, возрастная медиана 5,0 [2,0; 10,0]. Грудных детей было 49 (3,3%), в возрасте 1—2 лет — 345 (23,4%), детей дошкольной возрастной группы — 470 (31,9%), младшей школьной 7—11 лет — 303 (20,6%), старших школьников — 306 человек (20,8%). Сравнение количества госпитализированных и их возрастная структура за два сезона 2022—23 и 2023—24 г. представлены на рис. 1. В респираторном сезоне 2022—23 г. в перепрофилированные отделения ДГКБ Св. Владимира за период с 15.11.22 по 28.02.23 было госпитализировано 2105 пациентов.

Длительность госпитализации в сезоне 2023—24 г. составила 3,0 [2,0; 5,0] койко-дня. Дети поступали в разные сроки от начала заболевания (с 1-го по 30-й день), медиана составила 4,0 [2,0; 7,0]. Необходимость госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) была в 28 наблюдаемых случаях (1,9%).

ПЦР-РВ отделяемого из носа и ротоглотки для определения этиологии острой респираторной вирусной инфекции была проведена 1243 пациентам. У 230 детей проведены исключительно экспресс-тесты по организационным причинам. На рис. 2 представлена этиологическая расшифровка острых инфекций дыхательных путей по результатам идентификации респираторных вирусов



Рисунок 1. Распределение по возрастам госпитализированных в перепрофилированные отделения ДГКБ Св. Владимира в сезоны подъема респираторной заболеваемости 2022—23 и 2023—24 г. *— $p < 0,05$; **— $p < 0,005$

Figure 1. Distribution by age of children hospitalized in the St. Vladimir Children's City Clinical Hospital during the respiratory disease seasons 2022—23 and 2023—24. *— $p < 0.05$; **— $p < 0.005$

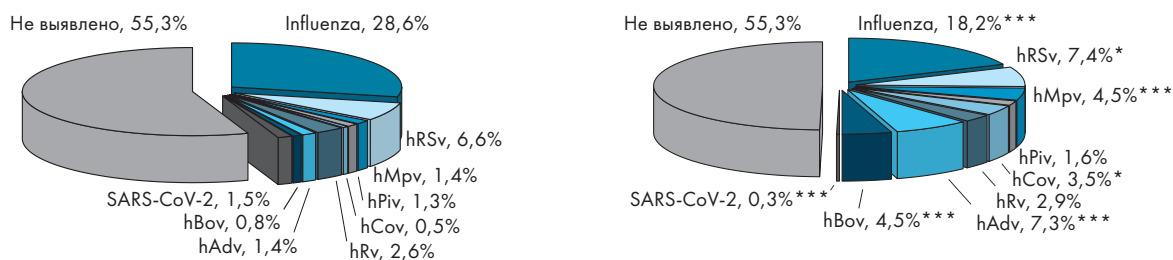


Рисунок 2. Этиологическая расшифровка острых инфекций дыхательных путей у детей по результатам идентификации респираторных вирусов в периоды подъема заболеваемости 2022—23 и 2023—24 г. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; *** — $p < 0,001$

Figure 2. Etiology of acute respiratory tract infections in children according to the identification of respiratory viruses during the respiratory disease seasons of 2022—23 and 2023—24 * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.005$; *** — $p < 0.001$

в сравнении с данными предыдущего респираторного сезона.

РНК вируса SARS-Cov-2 была обнаружена лишь у 4 детей разного возраста, что составило 0,3% всех госпитализированных. Генетический материал Coronavirus HKU-1, OC 43 (сезонные коронавирусы) был определен в 52 случаях (3,5%).

На основании входящих иммунохроматографических экспресс-тестов или ПЦР грипп А был подтвержден у 249 детей (16,9 %), грипп В — у 19 (1,3%). РНК респираторно-синцитиального вируса выявили у 109 пациентов (7,4%). РНК метапневмовируса была определена в 67 случаях (4,5%). ДНК аденовируса была идентифицирована у 107 человек (7,3%). РНК вируса парагриппа обнаружена у 23 детей (1,6%), РНК риновируса — в

42 случаях (2,9%), ДНК бокавируса — у 67 пациентов (4,5%). При этом у 734 (49,8%) пациентов вирусы не были идентифицированы.

На рис. 3 представлены результаты идентификации респираторных вирусов в разных возрастных группах в сравнении с данными предыдущего исследования 2022—23 г.

Основным клиническим диагнозом у 745 (50,4%) пациентов была острая инфекция дыхательных путей (J06.9), в 622 случаях (42,1%), локализованная в верхних дыхательных путях, в 123 случаях (8,2%) в виде острого бронхита. Этиологически расшифрованы были 285 (45,8%) случаев острых респираторных инфекций (ОРИ). Диагноз грипп (J09, J10, J11) соответственно выше представленным данным был подтвержден

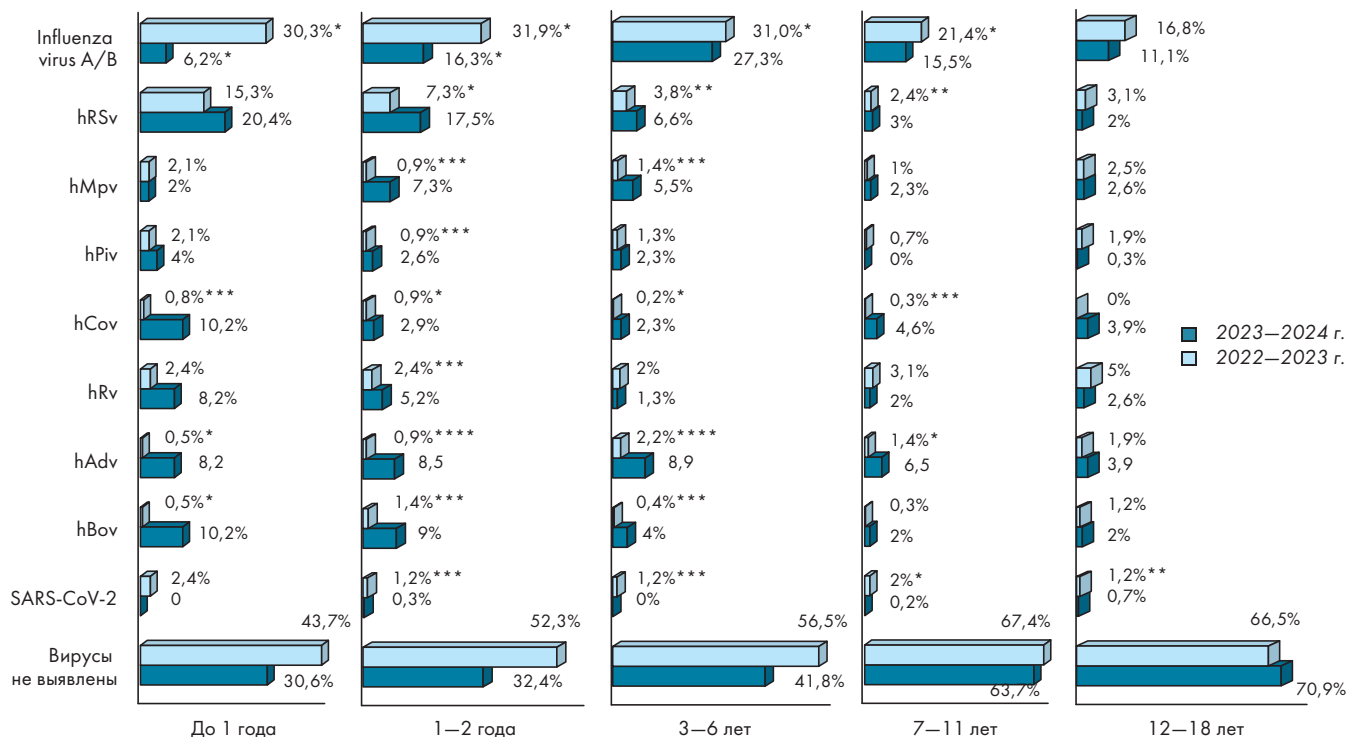


Рисунок 3. Идентификация респираторных вирусов в разных возрастных группах госпитализированных детей в периоды подъема заболеваемости 2022—23 и 2023—24 г. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; *** — $p < 0,001$

Figure 3. Identification of respiratory viruses in different age groups of hospitalized children during the 2022—23 and 2023—24 seasons. * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.005$; *** — $p < 0.001$

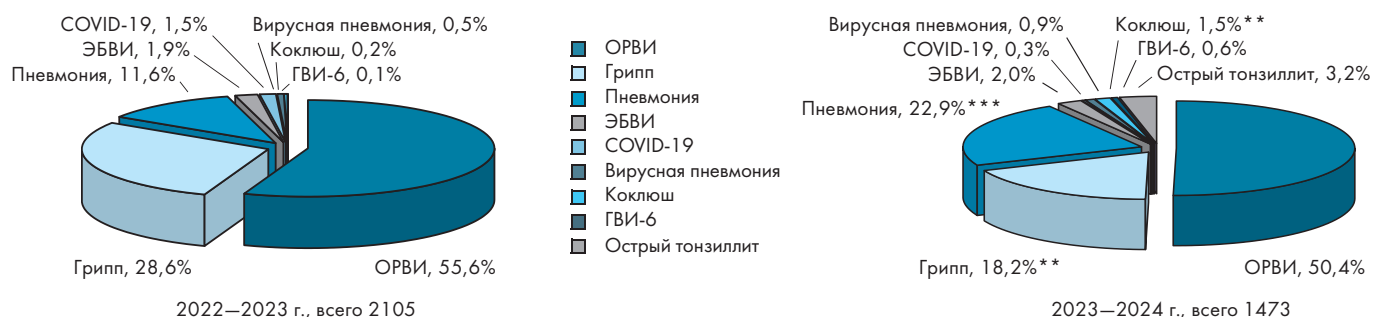


Рисунок 4. Основные заключительные диагнозы у госпитализированных детей в эпидемические сезоны 2022—23 г. и 2023—24 г. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; *** — $p < 0,001$

Figure 4. Final diagnoses in hospitalized children in the epidemic seasons 2022—23 and 2023—24. * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.005$; *** — $p < 0.001$

ден у 268 (18,2%) детей. Пневмония (J15, J18) диагностирована в 338 (22,9%) случаях и у 13 (0,9%) детей подтверждена пневмония вирусной этиологии (J12). Другими нозологиями, встречавшимися в нашей когорте, были: Эпштейна-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ) или инфекционный мононуклеоз (B27, $n = 30$, 2%); острый тонзиллит (J03, $n = 45$, 3,2%), герпесвирусная инфекция 6 типа (ГВИ-6) (B00.8, $n = 9$, 0,6%); коклюш (A37, $n = 22$, 1,5%). Диагноз новой коронавирусной инфекции (U07) был установлен лишь у 4 (0,3%) пациентов. На рис. 4 представлены основные заключительные диагнозы у госпитализированных детей в эпидемические сезоны 2022—23 гг. и 2023—24 г.

Этиология вирусной пневмонии была определена в 12 случаях: респираторно-синцитиальный вирус у 4 пациентов, у 2 — аденовирус, вирус парагриппа у 1 ребенка, метапневмовирус — у 5 детей.

Генетический материал респираторных вирусов был выделен при обследовании 338 пациентов с клинической картиной бактериальной пневмонии в 116 (34,3%) случаях: вирус гриппа ($n = 19$), hRSv ($n = 24$), hAdv ($n = 12$), hPiv ($n = 2$), hMpv ($n = 13$), hRv ($n = 8$), hBov ($n = 14$), hCov ($n = 24$). Микоплазменная пневмония была подтверждена у 160 детей (47,3%), хламидийная — у 42 (12,4%).

Следует отметить, что в период реперофилирования нашего стационара в торакальное отделение были госпитализированы 32 ребенка с осложненным течением внебольничной пневмонии, в том числе с плевральными осложнениями и формированием полостей деструкции.

У 290 (19,7%) детей диагностировали бронхообструктивный синдром (БОС), при этом среди этиологических факторов были выявлены: вирус гриппа ($n = 29$), hRSv ($n = 57$), hAdv ($n = 16$), hPiv ($n = 7$), hMpv ($n = 10$), hRv ($n = 13$), hBov ($n = 20$), hCov ($n = 15$). *M. pneumoniae* была ассоциирована с БОС у 58 детей, *Ch. pneumoniae* — у 16.

ОРВИ протекала с клиникой ООЛ в 71 случае (4,8%). При этом у 43 детей были выделены: вирус гриппа ($n = 11$), hRSv ($n = 7$), hAdv ($n = 4$), hPiv ($n = 4$), hMpv ($n = 3$), hRv ($n = 3$), hBov ($n = 7$), hCov ($n = 4$).

В ассоциациях вирусы встречались в 116 (7,9%) случаях. С большей частотой выявлялись сочетания гриппа и hBov ($n = 15$), гриппа и hAdv ($n = 14$), гриппа и hRSv ($n = 8$), hAdv и hMpv ($n = 8$). В 68 случаях имели место другие парные сочетания вирусов с небольшим числом повторов каждой комбинации. Интересно, что из 4 случаев выявления SARS-CoV-2, в 3 он был выделен в ассоциации с другими вирусами (вирус гриппа А, hAdv, hBov). У 4 пациентов был обнаружен генетический материал 3 вирусов: hRSv + hRv + hAdv ($n = 1$), грипп А + hBov + hAdv ($n = 1$), hBov + hAdv + hCov ($n = 1$), hBov + hMpv + hAdv ($n = 1$).

При сезонном подъеме 2023—24 г. респираторная заболеваемость сохранялась на достаточно высоком уровне. Грипп в нашем исследовании выявлялся статистически значимо реже: 18,2% vs 28,6%, $p < 0,01$. У значительно большего числа пациентов была диагностирована пневмония (22,9% vs 11,6%, $p < 0,001$).

По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году», заболеваемость ОРВИ среди детского населения снизилась на 11,2% по сравнению с 2022 [2]. Статистически значимое снижение количества больных первого года жизни в возрастной структуре госпитализированных (3,3% vs 18,1%) объясняется тем, что отделение неонатологии с койками для грудных детей в 2023—24 гг. не было реперофилировано для приема пациентов с признаками ОРВИ. В то же время число госпитализированных детей в возрасте 1—2 лет также снизилось на 41,5% (345 vs 586), дошкольников было госпитализировано симметрично меньше в пределах общего снижения числа госпитализированных (31,2%, соответственно 470 vs 683). Для старших возрастных групп распределение в последнем сезоне отличалось в пользу последних: по сравнению с прошлым сезоном всех школьников было госпитализировано на 33,6% больше (609 vs 456). Полученные данные отражают и меньший уровень детской заболеваемости ОРВИ в сезоне 2023—24 гг., и изменение спектра этиологических факторов причин госпитализации.

Число выявленных случаев новой коронавирусной инфекции в сезоне 2023—24 г. статистически значимо снизилось и составило 0,3% (vs 1,5%, $p < 0,001$) — это всего 4 пациента, из которых в 3 случаях SARS-CoV-2 был обнаружен в содружестве с вирусом гриппа А, аденовирусом и бокавирусом. Клиническими проявлениями при этом были острый обструктивный ларингит (грипп А, hAdv) и БОС (hBov). В мире обсуждается все чаще встречающееся коинфицирование с вирусом SARS-CoV-2, которое может утяжелять течение заболеваний, в особенности в ассоциации с hRSv и hBov [3]. Все меньше случаев инфицирования SARS-CoV-2 ассоциировано с необходимостью госпитализации заболевших, этот вирус постепенно стал частью респираторного пейзажа. К новому коронавирусу сформировался адаптивный популяционный иммунитет, благодаря мутациям возбудитель утратил свойства высокой вирулентности и патогенности. Другие респираторные вирусы могут представлять большую потенциальную опасность развития тяжелых и осложненных заболеваний [4].

Было отмечено снижение количества больных с диагнозом грипп в 2023—24 г.: 18,2% vs 28,6% ($p < 0,001$), что в первую очередь связано с накоплением популяционного иммунитета. Наиболее часто грипп оказался поводом для госпитализации у детей дошкольного возраста: до 1 года было 3 ребенка (1,1%), 1—2 лет — 56 (20,9%), почти половина заболевших относилось к категории 3—6 лет — 128 человек (47,8%), от 7 до 11 лет было 47 детей (17,5%), от 12 до 18 лет — 34 пациента (12,7%). ООЛ был выявлен в 12 (4,5%) случаях, БОС — у 35 (13,1%) пациентов. Течение заболевания было не тяжелым, продолжительность госпитализации больных гриппом оказалась меньше, чем в остальной когорте, $3,4 \pm 1,9$ vs $3,9 \pm 1,7$ ($p < 0,05$). Пневмония была диагностирована у 17 (6,3%) человек, инфицированных вирусом гриппа. В нашей группе пациентов из 1473 человек от гриппа вакцинированными оказались лишь 18 (1,2%). Из этих привитых детей у 6 был выделен генетический материал вирусов гриппа: гриппа А ($n = 3$), что сопровождалось симптоматикой ООЛ в 2 случаях, и гриппа В (также $n = 3$), что было ассоциировано с катаральным отитом ($n = 1$) и пневмонией ($n = 1$).

РСВИ была подтверждена у 109 (7,4%) пациентов, что на 0,8% больше по сравнению с прошлым сезоном. Среди заболевших детей до 1 года было 10 (9,2%), 1—2 лет — 53 (48,6%), 3—6 лет — 31 (28,4%), 7—11 лет — 9 (8,3%), 12—18 лет — 6 (5,5%). Таким образом, дети раннего возраста остаются наиболее уязвимой группой по отношению к hRSv. У 30 (27,5%) инфицированных hRSv была диагностирована пневмония, 9 из которых были младше года, 12 — в возрасте 1—2 лет, 5 — от 3 до 6 лет и по 2 человека в оставшихся старших возрастных группах. Наиболее часто hRSv был ассоциирован с БОС (25 (22,9%) детей в возрасте 1—2 лет и 19 (17,4%) детей в возрасте 3—6 лет). В ОПИТ поступил 1 ребенок 7 лет с ГУС, у которого на фоне выявленного hRSv отмечался БОС. В настоящее время hRSv остается эпидемиологически значимым патогеном, связан-

ым с высокой частотой случаев заболевания, необходимостью госпитализации и риском поражения нижних дыхательных путей преимущественно у детей до 6 лет [5].

Из 52 (3,5%) случаев выявления сезонных Coronavirus HKU-1, ОС 43, один ребенок был госпитализирован в связи с течением ООЛ, 10 в связи с БОС. Пневмонии на фоне изолированного выявления Coronavirus HKU-1, ОС 43 были подтверждены у 19 (36,5%) детей и встречались во всех возрастных группах.

Встречаемость вирусов парагриппа и риновирусов значимо не отличалась по рассматриваемым сезонам. Клинически инфицирование вирусом парагриппа в почти половине случаев было ассоциировано с обструкцией дыхательных путей (ООЛ ($n = 4$), БОС ($n = 7$), а также в 2 случаях с пневмонией, встречавшихся в младших возрастных группах. В некоторых странах отмечают высокий уровень встречаемости вируса парагриппа в настоящее время [6].

Частота идентификации риновируса оказалась незначительно выше прошлого сезона (2,9% vs 2,6%). В 8 случаях hRv был выделен у детей с пневмонией, у 13 — с БОС, что по сумме составляет 50% от всех инфицированных этим вирусом. Проблема риновируса в настоящее время заключается в риске коинфицирования и утяжеления течения инфекций вплоть до поражения нижних дыхательных путей [7, 8]. У наших пациентов сочетание hRv было выявлено в 2 случаях пневмонии — с hMPv и hAdv.

Аденовирусная инфекция в респираторном сезоне 2023—24 г. встречалась чаще по сравнению с предыдущим сезоном в 5 раз, и проявилась клинически ООЛ у 4 грудных детей (3,7%), БОС у 16 (15%), пневмония была выявлена в 11 (10,3%) случаях инфицирования аденовирусом. При этом БОС встречался у детей первых 6 лет жизни, чаще у детей старше года. Пневмония же выявлялась у детей старше года как в дошкольном периоде ($n = 6$), так и в школьном ($n = 5$). Возрастная структура больных с аденовирусной инфекцией была следующей: до 1 года 4 (3,7%) пациента, 1—2 года 27 (25,2%), 3—6 лет 42 (39,3%), 7—11 лет — 20 (18,7%); 12—18 лет 12 (11,2%). Интересно, что в Японии в последний год отмечалось смещение преобладающего возраста заболевших аденовирусной инфекцией на 3—6 лет, в то время как до этого болели преимущественно дети первых 3 лет жизни [9], что совпадает с нашими данными.

Процент выявления метапневмовируса увеличился в 3 раза с 1,4 до 4,5%. Инфицирование им было ассоциировано в 12 (17,9%) случаях с пневмониями, в 13 (19,4%) случаях с БОС, в 3 (4,5%) — с ООЛ, что составило 41,8% от всех детей с положительным результатом ПЦР-РВ на метапневмовирус. В настоящее время высказывается предположение, что вскоре заболеваемость этой инфекцией снизится до уровня, предшествующего пандемии [10].

Уровень встречаемости бокавируса также увеличился до 4,5%, почти в 6 раз по сравнению с сезоном

2022—23 г. Выделение его было ассоциировано с ООЛ ($n = 7$, 10,4%), БОС ($n = 20$, 29,9%), пневмонией ($n = 15$, 22,4%), что суммарно соответствует 62,7% инфицированных. В настоящее время в мире проблема бокавируса рассматривается в аспекте коинфицирования [11]. Всего в нашей когорте коинфицирование с различными вирусами для hBov отмечалось в 20 случаях (29,9%), 16 из которых упоминались выше (БОС, пневмония). В 15 случаях он был в комбинации с вирусом гриппа, у 1 пациента — с SARS-CoV-2 (с клиническим проявлением в виде БОС), и выступал в 3 случаях из 4, где было тройное инфицирование.

При анализе подгруппы пациентов с выявлением нескольких вирусов ($n = 116$) оказалось, что таких случаев значимо больше по сравнению с предыдущим сезоном (7,9% vs 2,4%, $p < 0,05$). Возраст детей с выявленным коинфицированием оказался значимо меньше возраста остальных: 3,0 [2,0; 7,0] vs 6,5 [2,75; 12], $p < 0,05$. Также длительность госпитализации была больше у детей при сочетанном выявлении вирусов: 3,0 [2,0; 5,0] vs 1,0 [2,75; 12], $p < 0,05$. У этих детей в 9 (7,8%) случаях был диагностирован ООЛ, в 29 (25%) — БОС, в 15 (12,9%) — пневмония.

Таким образом, в структуре вирусных патогенов у пациентов, нуждавшихся в госпитализации в 2023—24 г., наблюдались статистически значимые изменения по сравнению с предыдущим сезоном 2022—23 г. Снизилось число инфицированных вирусом гриппа (χ^2 69,67; $p < 0,001$), уровень РСВИ в нашей когорте увеличился (χ^2 6,01; $p < 0,05$), более выражено в возрастной группе 1—2 лет (χ^2 35,03; $p < 0,01$). Произошло увеличение частоты выявляемости аденовируса (χ^2 60,78; $p < 0,001$), hMPv (χ^2 53,12; $p < 0,001$) и hBov (χ^2 29,66; $p < 0,001$). Чаше встречались сезонные коронавирусы (χ^2 40,56; $p < 0,001$). Выявлено статистически значимо больше случаев коинфицирования по сравнению с предыдущим сезоном, когда ассоциации вирусов были идентифицированы у 51 пациента против 116 в сезоне 2023—24 г. (2,5% vs 7,9%, $p < 0,05$). Сочетание различных вирусов чаще выявлялось у младших детей (9,6% случаев у детей 0—6 лет vs 5,4% у детей 7—18 лет, $p < 0,05$) и коррелировало у них с более длительным периодом пребывания в стационаре (соответственно, $3,7 \pm 1,96$ vs $1,8 \pm 1,6$, $p = 0,015$).

В сезоне 2023—24 г. возросло число случаев респираторных заболеваний, ассоциированных с атипичными возбудителями. Микоплазменная инфекция была подтверждена на основании молекулярно-генетического и/или серологического метода у 271 (18,4%) детей, хламидийная у 74 (5%). Для *M. pneumoniae* распределение по возрасту было следующее: 2 ребенка (0,7%) до 1 года, 30 (11,1%) от 1 до 2 лет, 72 (26,6%) от 3 до 6 лет, 65 (24%) от 7 до 11 лет и 102 (37,6%) 12—18 лет. Для *Ch. pneumoniae* были отмечены те же возрастные особенности: пациентов до 1 года не было, 10 детей (13,5%) было от 1 до 2 лет, 72 (31,1%) — от 3 до 6 лет, 65 (23%) — от 7 до 11 лет, и 102 (32,4%) — 12—18 лет.

Пневмония была вызвана *M. pneumoniae* в 160 случаях (47,3% от всех пневмоний и 59% от всех случаев микоплазменной инфекции), БОС — у 51 пациента (18,9% от всех случаев БОС и 18,8% от всех случаев микоплазменной инфекции). *Ch. pneumoniae* явилась причиной пневмонии у 42 пациентов (12,4% от числа пневмоний и 56,8% от всех случаев хламидийной инфекции), БОС — у 16 (5,5% от всех случаев БОС и 21,3% случаев хламидийной инфекции). Сочетание БОС и пневмонии при микоплазменной инфекции отмечалось у 23 детей (8,5%).

Редко атипичные возбудители идентифицировались в сочетании с вирусами. У пациентов с подтвержденной микоплазменной инфекцией одновременно регистрировались вирусные возбудители в 96 случаях (35,4%): вирус гриппа ($n = 25$), hRSv ($n = 19$), hAdv ($n = 16$), hPiv ($n = 1$), hMPv ($n = 10$), hRv ($n = 1$), hBov ($n = 9$), hCov ($n = 15$). Для *Ch. pneumoniae* сочетание отмечено в 34 случаях (45,9%): вирус гриппа ($n = 13$), hRSv ($n = 5$), hAdv ($n = 4$), hMPv ($n = 2$), hBov ($n = 3$), hCov ($n = 7$).

Увеличение встречаемости микоплазменной инфекции в сезоне 2023—24 г. констатировалось повсеместно. Однако в США, в конце 2023 г. выявление *M. pneumoniae* возросло, но не достигло допандемического уровня. Устойчивость к макролидам обнаруживалась редко. В Китае же отмечалось резкое возрастание числа респираторных заболеваний среди детей в возрасте до 15 лет, преимущественным возбудителем при этом была *M. pneumoniae* [12]. Портрет микоплазменной инфекции у детей в нашем исследовании совпадал с данными Кремплевской С.П. и соавт., которые отмечают, что для детей с внебольничными пневмониями микоплазменной этиологии была характерна высокая лихорадка и полисегментарное поражение легких, сопровождающееся снижением сатурации. Лабораторно отмечалось отсутствие лейкоцитоза и нейтрофилии, нормальный уровень СРБ более чем у половины пациентов [13]. Причины изменившегося портрета микоплазменной инфекции у детей в настоящее время точно неизвестны. Имеют значение особенности возбудителя, определенные генотипы *M. pneumoniae* ассоциированы с поражением нижних дыхательных путей [14]. Также важен индивидуальный иммунологический ответ организма, скомпрометированный после воздействия нового коронавируса [15]. Все это повлияло на развитие вспышки микоплазменной инфекции с особой клинической картиной в постпандемическом периоде.

В нашем исследовании пневмонии были диагностированы у 338 детей, что статистически значимо больше по сравнению с предыдущим сезоном: 23,5% vs 13,1%, ($p < 0,05$). Чаше всего с диагнозом пневмония находились на госпитализации дети старшего возраста: до 1 года было 3 ребенка (0,9%), 1—2 лет — 51 (15,1%), 3—6 лет — 84 пациента (24,9%), 7—11 лет — 78 (23,1%), 12—18 лет — 122 (36%). Как было сказано выше, более половины случаев пневмоний были обусловлены атипичными возбудителями [17].

Заключение

Исследование первого постпандемического сезона респираторных инфекций 2023—24 г. у детей выявило продолжающиеся динамические изменения эпидемиологической ситуации. Большая часть заболевших была госпитализирована в конце осени и зимой. При сравнении с последним пандемическим сезоном мы отметили более позднее начало сезона респираторных инфекций с постепенным смещением к обычным для допандемического периода срокам подъемов вирусной заболеваемости. Значительно возросла доля детей старших возрастных групп, определяемая изменением спектра этиологически значимых возбудителей, вызывающих нозологические формы поражения, требующие госпитализации пациентов.

Наблюдалась существенная динамика частоты выявления различных вирусов при сравнении результатов ПЦР-РВ мазков со слизистой носа и ротоглотки двух сезонов. Так, значимо реже выявлялись вирусы гриппа (также и иммунохроматографическим экспресс-методом). Практически не выявлялся SARS-CoV-2. Статистически значимо чаще выявлялись другие респираторные вирусы (hRSv, hMPv, hCoV, hAdv, hBov). Особенностью первого постпандемического сезона явилось также отсутствие больных с тяжелым течением гриппа, что могло повлиять и на количество госпитализаций в целом.

В 2022—23 г. подъем заболеваемости РСВИ отмечался значительно раньше по сравнению с допандемическими сезонами, отсутствовали обычные пики забо-

леваемости. В сезоне 2023—24 г. в нашей когорте заболевших было несколько больше, наблюдалось смещение выявления hRSv к более привычным временным рамкам.

Все больше данных свидетельствует о вирусном и бактериальном коинфицировании, утяжеляющем течение респираторных инфекций у детей, что также можно назвать особенностью эпидемического сезона 2023—24 г. Длительность госпитализации пациентов при вирусном коинфицировании увеличивается.

Яркой особенностью первого постпандемического сезона стала вспышка микоплазменной инфекции, проявлявшейся в большом числе случаев пневмонией. При этом течение пневмонии скорее напоминало классическую внебольничную пневмонию с манифестацией на фоне вирусной инфекции. Несоответствующие исторически сложившимся представлениям клинические и лабораторные изменения при современных микоплазменных инфекциях затрудняют своевременную диагностику, способствуют позднему началу этиотропной терапии, зачастую приводят к увеличению числа курсов антибактериальной терапии.

В настоящее время мы наблюдаем биологическую конкуренцию SARS-CoV-2, вирусов гриппа и других респираторных вирусов. В прогнозе на предстоящий эпидемический сезон 2024—25 г. нельзя исключить сохранение высокого уровня заболеваемости инфекциями, вызванными атипичными возбудителями.

Список литературы:

1. Fossum E., Rohringer A., Aune T. et al. Antigenic drift and immunity gap explain reduction in protective responses against influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study of human sera collected in 2019, 2021, 2022, and 2023. *Virol J* 2024; 21:57. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02326-w>.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024:364.
3. Song R., Xu J., Cao B. COVID-19 pandemic: End of emergency, but not end of challenge. *The Innovation Medicine*. 2023, 1(1):100004. DOI: 10.59717/j.xinn-med.2023.100004.
4. Yakovlev A.S., Afanasev V.V., Alekseenko S.I., Belyaletdinova I.K. et al. Prevalence and Clinical Impact of Viral and Bacterial Coinfections in Hospitalized Children and Adolescents Aged under 18 Years with COVID-19 during the Omicron Wave in Russia. *Viruses*. 2024, 23;16(8):1180. doi: 10.3390/v16081180. PMID: 39205154.
5. Mostafa H.H., Fall A., Norton J.M., Sachithanandham J. et al. Respiratory virus disease and outcomes at a large academic medical center in the United States: a retrospective observational study of the early 2023/2024 respiratory viral season. *Microbiol Spectr*. 2024. 20:e0111624. doi: 10.1128/spectrum.01116-24.
6. Guo Y.J., Li L., Lai Q.R., Wang Y.S., Li W. Molecular Epidemiology of Human Parainfluenza Virus Type 3 in Children With Acute Respiratory Tract Infection in Hangzhou. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024; 18(7):e13351. doi: 10.1111/irv.13351. PMID: 38965872.
7. Regina Malveste I.C., Santos M.O., de Oliveira Cunha M., de Araújo K.M. et al. Rhinovirus infection and co-infection in children with severe acute respiratory infection during the COVID-19 pandemic period. *Virulence*. 2024; 15(1):2310873. doi: 10.1080/21505594.2024.2310873.
8. Westbrook A., Wang T., Bhakta K., Sullivan J., Gonzalez M.D., Lam W., Rostad C.A. Respiratory Coinfections in Children With SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2023; 42(9):774—780. doi: 10.1097/INF.0000000000003981.

References:

1. Fossum E., Rohringer A., Aune T. et al. Antigenic drift and immunity gap explain reduction in protective responses against influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study of human sera collected in 2019, 2021, 2022, and 2023. *Virol J* 2024; 21:57. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02326-w>.
2. State report «On the state of the sanitary and epidemiological condition of the population in the Russian Federation in 2023». Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024:364. (In Russ.)
3. Song R., Xu J., Cao B. COVID-19 pandemic: End of emergency, but not end of challenge. *The Innovation Medicine*. 2023, 1(1):100004. DOI: 10.59717/j.xinn-med.2023.100004.
4. Yakovlev A.S., Afanasev V.V., Alekseenko S.I., Belyaletdinova I.K. et al. Prevalence and Clinical Impact of Viral and Bacterial Coinfections in Hospitalized Children and Adolescents Aged under 18 Years with COVID-19 during the Omicron Wave in Russia. *Viruses*. 2024, 23;16(8):1180. doi: 10.3390/v16081180. PMID: 39205154.
5. Mostafa H.H., Fall A., Norton J.M., Sachithanandham J. et al. Respiratory virus disease and outcomes at a large academic medical center in the United States: a retrospective observational study of the early 2023/2024 respiratory viral season. *Microbiol Spectr*. 2024. 20:e0111624. doi: 10.1128/spectrum.01116-24.
6. Guo Y.J., Li L., Lai Q.R., Wang Y.S., Li W. Molecular Epidemiology of Human Parainfluenza Virus Type 3 in Children With Acute Respiratory Tract Infection in Hangzhou. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024; 18(7):e13351. doi: 10.1111/irv.13351. PMID: 38965872.
7. Regina Malveste I.C., Santos M.O., de Oliveira Cunha M., de Araújo K.M. et al. Rhinovirus infection and co-infection in children with severe acute respiratory infection during the COVID-19 pandemic period. *Virulence*. 2024; 15(1):2310873. doi: 10.1080/21505594.2024.2310873.
8. Westbrook A., Wang T., Bhakta K., Sullivan J., Gonzalez M.D., Lam W., Rostad C.A. Respiratory Coinfections in Children With SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2023; 42(9):774—780. doi: 10.1097/INF.0000000000003981.

9. Fukuda Y, Togashi A, Hirakawa S, Yamamoto M et al. A significant outbreak of respiratory human adenovirus infections among children aged 3—6 years in Hokkaido, Japan, in 2023. *J Med Virol.* 2024; 96(7):e29780. doi: 10.1002/jmv.29780.
10. Steinberg R., Marty V., Korten I., Aebi C., Latzin P., Agyeman P.K. Epidemiology and Clinical Characteristics of Human Metapneumovirus Infections in Hospitalized Children in Two Consecutive Postpandemic Years. *Pediatr Infect Dis J.* 2024; 43(4):e141—e144. doi: 10.1097/INF.0000000000004221.
11. Caporizzi A., Ravidà F., Barneschi S., Moriondo M., Nieddu F., Boscia S., Stinco M., Ricci S., Trapani S. Analysis of a Cohort of 165 Pediatric Patients with Human Bocavirus Infection and Comparison between Mono-Infection and Respiratory Co-Infections: A Retrospective Study. *Pathogens.* 2024; 13(1):55. doi: 10.3390/pathogens13010055.
12. Rodman Berlot J., Krivec U., Mrvič T., Kogoj R., Keše D. Mycoplasma pneumoniae P1 Genotype Indicates Severity of Lower Respiratory Tract Infections in Children. *J Clin Microbiol.* 2021; 59(8):e0022021. doi: 10.1128/JCM.00220-21.
13. Кремплевская С. П., Преображенская Д. В., Барыкин В. И., Мелехина Е. В. Клинические и лабораторные особенности внебольничной пневмонии, вызванной Mycoplasma pneumoniae у детей старше 3 лет. Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 25—27 марта 2024 года. Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2024:106—107.
14. Tang, M., Dong, W., Yuan, S. et al. Comparison of respiratory pathogens in children with community-acquired pneumonia before and during the COVID-19 pandemic. *BMC Pediatr* 2023; 23:535. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04246-0>
15. Преображенская Д. В., Мелехина Е. В., Сабина Т. С. и соавт. Этиология внебольничных пневмоний у детей от пандемии до 2024 г. Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний — 2024: Сборник тезисов Научно-практической конференции молодых учёных и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, 29—30 мая 2024 года. Москва: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024:64—65.
16. Boracchini R., B. Canova, P. Ferrara, L. Cantarutti, C. Giaquinto, C. Di Chiara, A. Cantarutti A silent strain: the unseen burden of acute respiratory infections in children. *Italian Journal of Pediatrics* 2024; 50:167 <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01754-2>
17. Manna S, McAuley J., Jacobson J., Nguyen C.D., Ullah M.A., Sebina I., Williamson V., Mulholland E.K., Wijburg O., Phipps S., Satzke C. Synergism and Antagonism of Bacterial-Viral Coinfection in the Upper Respiratory Tract. *mSphere.* 2022. 7:e00984—21. <https://doi.org/10.1128/msphere.00984-21>
9. Fukuda Y, Togashi A, Hirakawa S, Yamamoto M et al. A significant outbreak of respiratory human adenovirus infections among children aged 3—6 years in Hokkaido, Japan, in 2023. *J Med Virol.* 2024; 96(7):e29780. doi: 10.1002/jmv.29780.
10. Steinberg R., Marty V., Korten I., Aebi C., Latzin P., Agyeman P.K. Epidemiology and Clinical Characteristics of Human Metapneumovirus Infections in Hospitalized Children in Two Consecutive Postpandemic Years. *Pediatr Infect Dis J.* 2024; 43(4):e141—e144. doi: 10.1097/INF.0000000000004221.
11. Caporizzi A., Ravidà F., Barneschi S., Moriondo M., Nieddu F., Boscia S., Stinco M., Ricci S., Trapani S. Analysis of a Cohort of 165 Pediatric Patients with Human Bocavirus Infection and Comparison between Mono-Infection and Respiratory Co-Infections: A Retrospective Study. *Pathogens.* 2024; 13(1):55. doi: 10.3390/pathogens13010055.
12. Rodman Berlot J., Krivec U., Mrvič T., Kogoj R., Keše D. Mycoplasma pneumoniae P1 Genotype Indicates Severity of Lower Respiratory Tract Infections in Children. *J Clin Microbiol.* 2021; 59(8):e0022021. doi: 10.1128/JCM.00220-21.
13. Kremplevskaya S.P., Preobrazhenskaya D.V., Barykin V.I., Melekhina E.V. Clinical and laboratory features of community-acquired pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae in children over 3 years old. Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats: Proceedings of the XVI Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V. I. Pokrovsky, Moscow, March 25—27, 2024. Moscow: Limited Liability Company «Medical Marketing Agency», 2024:106—107. (In Russ.)
14. Tang, M., Dong, W., Yuan, S. et al. Comparison of respiratory pathogens in children with community-acquired pneumonia before and during the COVID-19 pandemic. *BMC Pediatr* 2023; 23:535. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04246-0>
15. Preobrazhenskaya D. V., Melekhina E. V., Sabinina T. S., et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children from the pandemic to 2024. Problems of epidemiology, therapy and laboratory diagnostics of infectious diseases — 2024: Abstracts of the Scientific and practical conference of young scientists and specialists of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, May 29—30, 2024. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадzor, 2024:64—65. (In Russ.)
16. Boracchini R., B. Canova, P. Ferrara, L. Cantarutti, C. Giaquinto, C. Di Chiara, A. Cantarutti A silent strain: the unseen burden of acute respiratory infections in children. *Italian Journal of Pediatrics* 2024; 50:167 <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01754-2>
17. Manna S, McAuley J., Jacobson J., Nguyen C.D., Ullah M.A., Sebina I., Williamson V., Mulholland E.K., Wijburg O., Phipps S., Satzke C. Synergism and Antagonism of Bacterial-Viral Coinfection in the Upper Respiratory Tract. *mSphere.* 2022. 7:e00984—21. <https://doi.org/10.1128/msphere.00984-21>

Статья поступила 15.08.24

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.

Анализ экспрессии генов у пациентов в период острой церебральной недостаточности и поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции

Иголкина А. А.¹, Кусакин А. В.¹, Скрипченко Н. В.¹, Вильниц А. А.¹, Алексеева Л. А.¹, Бессонова Т. В.¹, Голева О. В.¹, Марченко Н. В.¹, Ирикова М. А.¹, Чухловин А. Б.², Крылов А. В.¹, Базиян Е. В.¹, Эйсмонт Ю. А.¹, Готов О. С.^{1,3}

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

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии
им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Провести анализ экспрессии генов у пациентов с церебральной недостаточностью в острый период и в период поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты с инфекционными заболеваниями в возрасте от 3 лет до 17 лет, поступившие на лечение в отдел реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Пробы цельной крови были отобраны до начала терапии — «Острый период» и в периоде поздней реконвалесценции после заболевания (9, 12, 13 месяцев). Для анализа дифференциальной экспрессии генов было проведено секвенирование РНК. **Результаты.** Статистически значимые различия экспрессии в группе сравнения «Острый период» и «Поздняя реконвалесценция» выявлены у 14 генов. Так в группе «Острый период» было выявлено 12 генов с пониженной экспрессией и 2 гена с повышенной: *ANGPTL2*, кодирующий ангиопоэтин-подобный белок 2 и *PCK1* фермента фосфоэнолпируват-карбоксикиназы. Из 14 генов 5 были с неизвестными функциями и не определенными ортологами. **Заключение.** Авторы полагают, что повышенная экспрессия гена *ANGPTL2* может быть причиной воздействия гипоксии, которая сопровождается острой церебральной недостаточностью при тяжелом инфекционном процессе. Повышенная экспрессия *PCK1* может свидетельствовать о повышенных потребностях головного мозга в глюкозе в процессе восстановления.

Ключевые слова: острая церебральная недостаточность, секвенирование РНК, ген *ANGPTL2*, ген *PCK1*

Analysis of gene expression in patients during acute cerebral insufficiency and late reconvalescence after severe neuroinfection

Igolkina A. A.¹, Kusakin A. V.¹, Skripchenko N. V.¹, Vil'nic A. A.¹, Alekseeva L. A.¹, Bessonova T. V.¹, Goleva O. V.¹, Marchenko N. V.¹, Irikova M. A.¹, Chuhlovina A. B.², Krylov A. V.¹, Bazian E. V.¹, Esmont Y. A.¹, Glotov O. S.^{1,3}

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

²Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

³Otta Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint-Petersburg, Russia

Goal. To analyze gene expression in patients with cerebral insufficiency during the critical period and during late convalescence after severe neuroinfection.

Materials and methods. The study involved patients with infectious diseases aged from 3 to 17 years, admitted for treatment to the department of resuscitation and intensive care of the Federal State Budgetary Institution DNACIB FMBA of Russia. Whole blood samples were collected before the start of therapy — «Acute period» and during the period of late convalescence after the disease (9, 12, 13 months). RNA sequencing was performed to analyze differential gene expression. **Results.** Statistically significant differences in expression in the comparison group «Acute period» and «Late convalescence» were detected in 14 genes. Thus, in the «Acute period» group, 12 genes with decreased expression and 2 genes with increased expression were identified: *ANGPTL2*, encoding angiopoietin-like protein 2 and *PCK1* of the phosphoenolpyruvate carboxylase enzyme. Of the 14 genes, 5 had unknown functions and unidentified orthologues. **Conclusion.** The authors suggest that increased expression of the *ANGPTL2* gene may be the cause of the consequences of hypoxia, which leads to acute cerebral failure during a severe infectious process. Increased expression of *PCK1* may indicate increased brain glucose demand during recovery.

Keywords: acute cerebral insufficiency, RNA sequencing, *ANGPTL2* gene, *PCK1* gene

Для цитирования: Иголкина А.А., Кусакин А.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Голева О.В., Марченко Н.В., Ирикова М.А., Чухловин А.Б., Крылов А.В., Базиян Е.В., Эйсмонт Ю.А., Готов О.С. Анализ экспрессии генов у пациентов в период острой церебральной недостаточности и поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции. Детские инфекции. 2024; 23(4):13-17.

doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-13-17

For citation: Igolkina A.A., Kusakin A.V., Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Alekseeva L.A., Bessonova T.V., Goleva O.V., Marchenko N.V., Irikova M.A., Chuhlovina A.B., Krylov A.V., Bazian E.V., Esmont Y.A., Glotov O.S. Analysis of gene expression in patients during acute cerebral insufficiency and late reconvalescence after severe neuroinfection. *Detskii Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):13-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-13-17

Информация об авторах:

Иголкина Александра Александровна (Igolkina A.), аспирант НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; gribanova.alal@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-4310-9741>

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

Скрипченко Наталья Викторовна (Skripchenko N.), д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ДНКЦИБ ФМБА России, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Вильниц Алла Ароновна (Vil'nic A.), д.м.н., зав. НИО интенсивной терапии ДНКЦИБ ФМБА России, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; vilnitz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Алексеева Лидия Аркадьевна (Alekseeva L.), д.б.н., зав. НИО клинической лабораторной диагностики ДНКЦИБ ФМБА России; kldidi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7594-1978>

Бессонова Татьяна Валерьевна (Bessonova T.), научный сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики ДНКЦИБ ФМБА России; bioximiy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9690-0729>

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

Марченко Наталья Викторовна (Marchenko N.), к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ДНКЦИБ ФМБА России; gmv2006@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2684-9980>

Ирикова Мария Алексеевна (Irikova M.), младший научный сотрудник НИО функциональных и лучевых методов диагностики ДНКЦИБ ФМБА России; dr.bedova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8924-5300>

Чухловин Алексей Борисович (Chuhlov A.), д.м.н., зав. лабораторией трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова; alexei.chukh@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9449-574X>

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

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

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

Готов Олег Сергеевич (Glotov O.), д.б.н., зав. НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ДНКЦИБ ФМБА России; olgotov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

В детском возрасте тяжелые инфекционные заболевания могут сопровождаться развитием критических — жизнеугрожающих состояний. Критическое состояние — это крайняя степень любой патологии, при которой наблюдаются расстройства физиологических функций и нарушения деятельности отдельных систем, которые не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции, или искусственного замещения [1]. При инфекционных заболеваниях критические состояния наиболее часто развиваются при тяжелых поражениях, как бактериальной, так и вирусной природы [2]. При критических состояниях практически у всех больных развиваются выраженные микроциркуляторные расстройства, возникают волевические нарушения, которые усугубляют вторичное поражение головного мозга и вызывают гибель других систем и органов. Прогрессирование этого комплекса приводит к недостаточности кровообращения и дыхания, и, следовательно, к развитию соответствующих форм церебральной гипоксии, клинически проявляющееся формированием ментальных нарушений, дезориентацией, нарушениями сна и бодрствования, а также когнитивной дисфункцией [3].

Особенность патогенеза церебральной гипоксии при острых инфекционных заболеваниях диктует необходимость поиска средств, способствующих купированию негативных воздействий на структуры ЦНС в остром периоде заболевания. Принимая во внимание тот факт, что в педиатрической практике крайне узок спектр препаратов, разрешенных для профилактики и лечения тяжелых проявлений заболеваний, особый интерес представляют комплексные препараты, способные воздействовать на различные звенья патогенеза острой церебральной гипоксии (ОЦГ), например содержащий Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота (Inosine + Nicotinamide + Riboflavin + Succinic acid) Цитофлавин® (CYTOFLAVIN®). Данный препарат обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксическим действием, восстанавливает митохондриальное звено энергетического обмена клетки, уменьшает продукцию свободных радикалов, повышая функциональную активность ферментов антиоксидантной защиты и дыхательной цепи митохондрий, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот на клеточном уровне. Многолетний опыт авторов подтверждает их эффективность [4, 5].

Пристальное внимание к проблемам ОЦГ уделяется в неонатологии, однако, у детей в постнеонатальном периоде молекулярные механизмы возникновения и развития

последствий ОЦГ малоизучены. Одним из подходов для анализа таких механизмов является изучение дифференциальной экспрессии генов, с помощью секвенирования мРНК, которая в своей первичной последовательности нуклеотидов кодирует информацию о генах, которые экспрессируются в зависимости от потребности клетки. В данном исследовании авторы рассматривают РНК, как маркер оценки восстановления пациентов после инфекционного поражения головного мозга. **Цель** — анализ экспрессии генов у пациентов с церебральной недостаточностью в острый период и в период поздней реконвалесценции после тяжелого течения нейроинфекции.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации 1964 года и последующих поправок к ней. Протокол №155 от 05.04.2022

В исследовании приняли участие 3 пациента в возрасте 3 лет, 8 лет и 16 лет с тяжелым течением инфекционного заболевания, поступившие в отдел реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, получавшие лечение препаратом цитофлавин. У них были отобраны пробы цельной крови до начала терапии «Острый период» и в периоде поздней реконвалесценции заболевания (9, 12, 13 месяцев) (табл. 1). Было сформировано 2 группы сравнения: группа «Острый период» и группа «Поздняя реконвалесценция». Все образцы цельной венозной крови отбирали в пробирки с добавлением стабилизатора РНК, затем разделяли на аликваты, увеличивая повторяемость для дальнейшей оценки воспроизводимости результатов экспрессии мРНК. Всего было просеквенировано 18 образцов мРНК.

Тотальная РНК из образцов крови выделялась с использованием TRI-Reagent (пр-во Ambion), согласно инструкции производителя. Для получения матричной кДНК использовался набор MGIEasy rRNA Depletion Kit (MGI Tech, Китай). Обогащение мРНК и получение одноцепочечной кДНК осуществлялось с помощью метода обратной транскрипции (RT) и ПЦР. Двухцепочечную кДНК использовали для подготовки библиотек для секвенирования с помощью набора MGIEasy RNA Directional Library Prep Kit (MGI Tech, Китай) согласно инструкции производителя. Секвенирование проводили на платформе DNBSeq G50 (MGI Tech, Китай) путем парно-концевых чтений (2x100bp) согласно инструкции производителя, с последующей биоинформатической обработкой полученных данных секвенирования.

Таблица 1. Пациенты, включенные в исследование
Table 1. Patients included in the studies

Пол / Gender	Возраст / Age	Диагноз / Diagnosis	Лабораторные данные острого периода / Laboratory data of the acute period	Последствия инфекции к выписке из стационара / Outcomes of infection before discharge from hospital
М	3 года 2 месяца	Ветряночный менингоэнцефалит	WBC $12,1 \times 10^9$ /л; RBC $4,54 \times 10^{12}$ /л; HGB 121 г/л; PLT 2931×10^9 /л; LY (%) 36,6%; NE (%) 54,9%; LY $4,41 \times 10^9$ /л; NE $6,71 \times 10^9$ /л; МО (%) 6%; СОЭ 21 мм/час; СРБ 3,3 мг/л; КФК 40 Ед/л	ЭЭГ — диффузные нарушения биоэлектрической активности. Значительный регресс симптоматики, при выполнении координаторных проб сохранялись легкие проявления атаксии и дискоординации
Ж	8 лет 9 месяцев	Генерализованная форма менингококковой инфекции, бактериальный гнойный менингит, тяжелая форма	WBC 81×10^9 /л; RBC $4,22 \times 10^{12}$ /л; HGB 112 г/л; PLT 2101×10^9 /л; LY (%) 8,3%; NE (%) 81,6%; LY $0,71 \times 10^9$ /л; NE $6,51 \times 10^9$ /л; МО (%) 0%; СОЭ 10 мм/час; СРБ 177 мг/л; Глюкоза крови 10,2 ммоль/л; КФК 48 Ед/л	ЭЭГ — норма, проявления астено-невротического синдрома
Ж	16 лет 11 месяцев	Бактериальный гнойный менингит? тяжелая форма, отек головного мозга	WBC $5,41 \times 10^9$ /л; RBC $3,29 \times 10^{12}$ /л; HGB 101 г/л; PLT 1271×10^9 /л; LY (%) 38%; NE (%) 62,1%; LY $1,61 \times 10^9$ /л; МО (%) 1%; СОЭ 36 мм/час; СРБ 6,4 мг/л; Глюкоза крови 6,1 ммоль/л; КФК 1173 Ед/л	ЭЭГ — норма, проявления выраженного астенического синдрома, когнитивно — без особенностей

При биоинформатическом анализе для контроля качества полученных данных секвенирования РНК использовалась программа FastQC v0.11.9. Суммарный отчет по всем образцам был получен с помощью программы MultiQC v1.12. [6]. Для подсчета транскриптов генов применялась программа для псевдовывравнивания Kallisto v0.44.0 [7]. Для построения индекса для Kallisto, был использован референсный транскриптом человека из сборки GRCh38 [8].

Для дальнейшей оценки дифференциальной экспрессии генов была использована среда разработки RStudio, основанная на языке R. Транскрипты были конвертированы в гены с помощью библиотеки tximport. Затем дифференциальную экспрессию этих генов рассчитывали с помощью пакета DESeq2 (v1.42.0) [9].

Для оставшихся статистически значимых дифференциально экспрессированных генов был проведен поиск обогащений генных онтологий (Gene Ontology (GO) Enrichment Analysis). Первичная оценка была проведена с помощью gprofiler2 [10], а дальнейшее изучение было сделано с помощью пакета clusterProfiler (v4.10.0) [11]. Для тех процессов, где выявлялось обогащение, с помощью библиотеки epiRplot, были построены столбчатые диаграммы (barplot).

Результаты и их обсуждение

На основе проведенного анализа дифференциальной экспрессии генов, выполненного с помощью библиотеки DESeq2, было установлено превалирование генов со сниженной экспрессией в группе пациентов «Острый период», по сравнению с группой «Поздняя реконвалесценция».

Всего, статистически значимые различия экспрессии в группах сравнения «Острый период» и «Поздняя реконвалесценция» было выявлено у 14 генов. Из этих генов 5 были с неизвестными функциями и не определенными ортологами (их ID начинается с LOC). Также были определены 1 антимысловая РНК и 1 псевдоген.

В группе «Острый период» было обнаружено 12 генов (ANGPTL2, ARL5C, CLDN14-AS1, LOC107984974, LOC124900216-2, LOC124901241, LOC124903030, LOC124903296, OR4K13, PCK1, SLFN12, TMEM184C) с пониженной экспрессией, то есть экспрессия этих генов в период «Поздней реконвалесценции» была статистически выше. Всего 2 гена (FHL1P1, IMPACT) имели экспрессию выше в группе «Острый период», чем в группе «Поздняя реконвалесценция».

Далее нами был проведен литературный поиск с обзором функций генов, у которых в исследовании были выявлены статистически значимые различия. Наибольший интерес представляли данные по генам ANGPTL2 и PCK1, в связи с участием их в воспалительном ответе и метаболизме глюкозы.

Ген, кодирующий ангиопоэтин-подобный белок 2 (ANGPTL2), играет важную роль в гомеостазе тканей, способствуя адаптивному воспалению и последующей реконструкции тканей [12]. Кроме того, продукт данного гена является фактором роста, поскольку он увеличивает выживаемость и размножение гемопоэтических стволовых клеток и может способствовать васкулогенезу [13].

Проводимое исследование было направлено на выявление изменений в экспрессии генов у детей в период поздней реконвалесценции после перенесенной острой церебральной недостаточности с целью оценки восстановления нейронов и клеток глии, которые были под воздействием ишемии, гипоксии и токсических факторов.

Известно, что в нервной системе ангиопоэтин-подобный белок 2 играет важную роль в дифференцировке клеток. Chen с соавт. обнаружили, что ANGPTL2 связывается с миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG) на олигодендроцитах, усиливая их дифференцировку посредством сигналов. Авторы провели эксперимент с определением

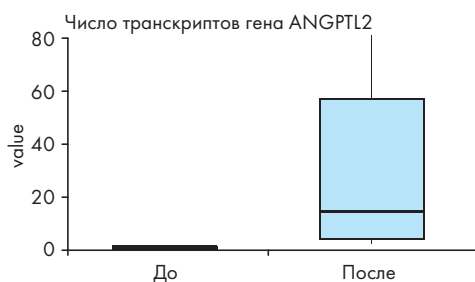


Рисунок 1. Число транскриптов гена ANGPTL2 до и после лечения

Figure 1. The number of ANGPTL2 gene transcripts before and after treatment

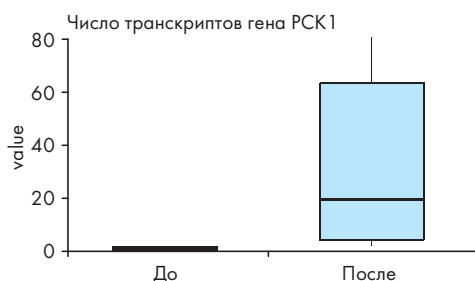


Рисунок 2. Анализ экспрессии гена PCK1 до и после лечения

Figure 2. Analysis of PCK1 gene expression before and after treatment

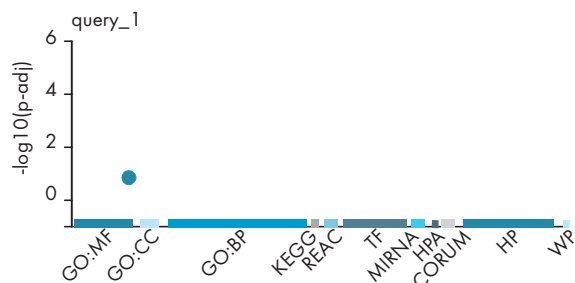


Рисунок 3. Анализ обогащений по базам данных различных биологических процессов и метаболических путей

Figure 3. Analysis of enrichment based on databases of various biological processes and metabolic pathways

нием связывания ANGPTL2 с мышинным гомологом человеческого МАГ. Установлено, что МАГ является рецептором ANGPTL2 с высоким сродством [14].

Адгезия и передача сигналов миелин-ассоциированного гликопротеина на границе миелин-аксон регулирует образование и поддержание миелинизированных аксонов, тем самым играя важную роль в развитии и функционировании нервной системы [15, 16].

В данном исследовании число транскриптов гена ANGPTL2 в группе «Поздняя реконвалесценция» было выше, чем в группе «Острый период» у всех пациентов (рис. 1). Повышенная экспрессия гена ANGPTL2 в ЦНС, после повреждения нейронов, может свидетельствовать о восстановлении клеток мозга.

Ген PCK1 фермента фосфоенолпируват-карбоксикиназы является основной контрольной точкой регуляции глюконеогенеза [17]. «Мутантные» варианты гена PCK1 могут

привести не только к нарушениям метаболических процессов с повышением лактата, аланинаминотрансферазы, фумарата [18], но и к изменениям паренхиматозной фракции головного мозга в когорте пациентов с рассеянным склерозом [19].

По результатам проводимого исследования у всех пациентов экспрессия гена PCK1 была выше в период реконвалесценции, в особенности у пациента 3 с тяжелой формой бактериального гнойного менингита, который сопровождался отеком головного мозга (рис. 2). У всех пациентов при выписке отмечались изменения, связанные с астенией, атаксией и дискоординацией. В период поздней реконвалесценции это может указывать или на начало изменений в головном мозге, или на гибель нейронов, имеющих сходство с нейродегенеративными процессами.

При проведении поиска обогащений было выявлено только одно обогащение по молекулярной функции (GO:MF) «protein serine kinase activity (using GTP as donor)» (GO:0106264) (рис. 3). Увеличение активности белковых сериновых киназ в тканях пациентов, страдающих от инфекций, может свидетельствовать о вовлеченности этих ферментов в регуляцию клеточных процессов, связанных с иммунным ответом на инфекции. Эти процессы могут включать в себя активацию и функционирование иммунных клеток (например, лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток), продукцию и высвобождение цитокинов [20].

Заключение

В ходе данного исследования был проведен дифференциальный анализ экспрессии генов в острый период и период поздней реконвалесценции у пациентов с тяжелым течением инфекционного заболевания. При помощи биоинформатического анализа библиотеки DESeq2 была установлена сниженная экспрессия 12 генов в группе «Острый период», по сравнению с группой «Поздняя реконвалесценция», однако у двух генов, напротив, повышена. Поиск «обогащений» молекулярной функции по базам генных онтологий показал активность белковой сериновой киназы, с использованием гуанозинтрифосфата в качестве донора.

При детальном описании генов, экспрессия которых была достоверно различна в группах «Острый период» и «Поздняя реконвалесценция», наибольший интерес представляли гены ANGPTL2, кодирующий ангиопоэтин-подобный белок 2, и ген PCK1 фермента фосфоенолпируват-карбоксикиназы.

По результатам проведенного исследования была установлена повышенная экспрессия гена ANGPTL2. Это может быть в результате воздействия гипоксии, которая сопровождается острой церебральной недостаточностью при тяжелом инфекционном процессе. С учетом того, что дети были выписаны с неврологическими нарушениями (астения, атаксия, дискоординация) это согласуется с полученными данными в результате анализа экспрессии генов. Не исключено, что повышенная экспрессия PCK1 может свидетельствовать о повышенных потребностях головного мозга в глюкозе в процессе восстановления.

Таким образом, в проведенном пилотном исследовании анализа дифференциальной экспрессии генов у пациентов после тяжелой инфекции, сопровождающейся гипоксией головного мозга, установлены изменения в экспрессии генов, связанных с воспалением и метаболизмом глюкозы в

период поздней реконвалесценции, что подчеркивает целесообразность назначения нейропротективных препаратов,

таких как цитофлавин, для купирования острой церебральной гипоксии и профилактики инфекционных осложнений.

Список литературы:

1. Рябов Г.А. Логика развития интенсивной терапии критических состояний. *Анестезиология и реаниматология*. 1999; 1:10–13.
2. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Егорова Е.С., Климин А.В., Войтенков В.Б., Бедова М.А. Энцефалопатии критических состояний: проблема и пути решения. *Российский неврологический журнал*. 2020; 25(4):51–59. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-51-59>
3. Шустов Е.Б. Гипоксия физической нагрузки: изучение у человека и лабораторных животных. *Биомедицина*. 2014; 4:4–16.
4. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Егорова Е.С., Суровцева А.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117(11):67–74. DOI:10.17116/jnevro201711711267-74
5. Федин А.И., Румянцев С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Парфенов В.А., Ключева Е.Г., Шоломов И.И., Кухчевич И.И., Золкормяев И.Г., Белоногов М.А. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). *Главврач Юга России*. 2007; 1(9).
6. Ewels P, Magnusson M, Lundin S, Källér M. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics*. 2016; 32(19):3047–3048. doi:10.1093/bioinformatics/btw354
7. Bray NL, Pimentel H, Melsted P, Pachter L. Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification. *Nat Biotechnol*. 2016; 34(5):525–527. doi:10.1038/nbt.3519
8. Schneider VA, Graves-Lindsay T, Howe K, et al. Evaluation of GRCh38 and de novo haploid genome assemblies demonstrates the enduring quality of the reference assembly. *Genome Res*. 2017; 27(5):849–864. doi:10.1101/gr.213611.116
9. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol*. 2014; 15(12):550. doi:10.1186/s13059-014-0550-8
10. Kolberg L, Raudvere U, Kuzmin I, Vilo J, Peterson H. gprofiler2 — an R package for gene list functional enrichment analysis and namespace conversion toolset g:Profiler. *F1000Res*. 2020; 9:ELIXIR-709. doi:10.12688/f1000research.24956.2
11. Wu T, Hu E, Xu S, et al. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *Innovation (Camb)*. 2021; 2(3):100141. doi:10.1016/j.xinn.2021.100141
12. Kadomatsu T, Endo M, Miyata K, Oike Y. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25(5):245–254. doi:10.1016/j.tem.2014.03.012
13. Thorin-Trescases N, Thorin E. Angiopoietin-like-2: a multifaceted protein with physiological and pathophysiological properties. *Expert Rev Mol Med*. 2014; 16:e17. doi:10.1017/erm.2014.19
14. Chen L, Yu Z, Xie L, et al. ANGPTL2 binds MAG to efficiently enhance oligodendrocyte differentiation. *Cell Biosci*. 2023; 13(1):42. doi:10.1186/s13578-023-00970-3
15. Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond. *J Neurochem*. 2007; 100(6):1431–1448. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04319.x
16. Lopez PH. Role of myelin-associated glycoprotein (siglec-4a) in the nervous system. *Adv Neurobiol*. 2014; 9:245–262. doi:10.1007/978-1-4939-1154-7_11
17. Li Z, Yue M, Heng BC, Liu Y, Zhang P, Zhou Y. Metformin can mitigate skeletal dysplasia caused by Pck2 deficiency. *Int J Oral Sci*. 2022; 14(1):54. doi:10.1038/s41368-022-00204-1
18. Vieira P, Cameron J, Rahikkala E, et al. Novel homozygous PCK1 mutation causing cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting as childhood hypoglycemia, an abnormal pattern of urine metabolites and liver dysfunction. *Mol Genet Metab*. 2017; 120(4):337–341. doi:10.1016/j.ymgme.2017.02.003
19. Xia Z, Chibnik LB, Glanz BL, et al. A putative Alzheimer's disease risk allele in PCK1 influences brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2010; 5(11):e14169. doi:10.1371/journal.pone.0014169
20. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021; 24(4):334–341. <https://doi.org/10.14341/DM12746>

References:

1. Ryabov G.A. Logika razvitiya intensivnoy terapii kriticheskikh sostoyanij. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 1999; 1:10–13. (in Russ.)
2. Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Egorova E.S., Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Bedova M.A. Encephalopathies of Critical Conditions: Problem and Solutions. *Russian Neurological Journal*. 2020; 25(4):51–59. doi:10.30629/2658-7947-2020-25-4-51-59 (in Russ.)
3. Shustov E.B. Gipoksiya fizicheskoy nagruzki: izuchenie u cheloveka i laboratornykh zhivotnykh. *Biomedicina*. 2014; 4:4–16. (in Russ.)
4. Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EY, Egorova ES, Surovtseva AV. Cytoflavin efficacy in the treatment of disseminated encephalomyelitis in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117(11-2):67-74. doi:10.17116/jnevro201711711267-74. (in Russ.)
5. Fedin A.I., Romyanceva S.A., Piradov M.A., Skoromec A.A., Parfenov V.A., Klocheva E.G., Sholomov I.I., Kuhchevich I.I., Zolkormyayev I.G., Belonogov M.A. Effektivnost' nejrometabolicheskogo protektora citoflavina pri infarktakh mozga (mnogocentrovoye randomizirovannoye issledovaniye). *Glavvrach YUGa Rossii*. 2007; 1(9). (in Russ.)
6. Ewels P, Magnusson M, Lundin S, Källér M. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics*. 2016; 32(19):3047–3048. doi:10.1093/bioinformatics/btw354
7. Bray NL, Pimentel H, Melsted P, Pachter L. Near-optimal probabilistic RNA-seq quantification. *Nat Biotechnol*. 2016; 34(5):525–527. doi:10.1038/nbt.3519
8. Schneider VA, Graves-Lindsay T, Howe K, et al. Evaluation of GRCh38 and de novo haploid genome assemblies demonstrates the enduring quality of the reference assembly. *Genome Res*. 2017; 27(5):849–864. doi:10.1101/gr.213611.116
9. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol*. 2014; 15(12):550. doi:10.1186/s13059-014-0550-8
10. Kolberg L, Raudvere U, Kuzmin I, Vilo J, Peterson H. gprofiler2 — an R package for gene list functional enrichment analysis and namespace conversion toolset g:Profiler. *F1000Res*. 2020; 9:ELIXIR-709. doi:10.12688/f1000research.24956.2
11. Wu T, Hu E, Xu S, et al. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *Innovation (Camb)*. 2021; 2(3):100141. doi:10.1016/j.xinn.2021.100141
12. Kadomatsu T, Endo M, Miyata K, Oike Y. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25(5):245–254. doi:10.1016/j.tem.2014.03.012
13. Thorin-Trescases N, Thorin E. Angiopoietin-like-2: a multifaceted protein with physiological and pathophysiological properties. *Expert Rev Mol Med*. 2014; 16:e17. doi:10.1017/erm.2014.19
14. Chen L, Yu Z, Xie L, et al. ANGPTL2 binds MAG to efficiently enhance oligodendrocyte differentiation. *Cell Biosci*. 2023; 13(1):42. doi:10.1186/s13578-023-00970-3
15. Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond. *J Neurochem*. 2007; 100(6):1431–1448. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04319.x
16. Lopez PH. Role of myelin-associated glycoprotein (siglec-4a) in the nervous system. *Adv Neurobiol*. 2014; 9:245–262. doi:10.1007/978-1-4939-1154-7_11
17. Li Z, Yue M, Heng BC, Liu Y, Zhang P, Zhou Y. Metformin can mitigate skeletal dysplasia caused by Pck2 deficiency. *Int J Oral Sci*. 2022; 14(1):54. doi:10.1038/s41368-022-00204-1
18. Vieira P, Cameron J, Rahikkala E, et al. Novel homozygous PCK1 mutation causing cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency presenting as childhood hypoglycemia, an abnormal pattern of urine metabolites and liver dysfunction. *Mol Genet Metab*. 2017; 120(4):337–341. doi:10.1016/j.ymgme.2017.02.003
19. Xia Z, Chibnik LB, Glanz BL, et al. A putative Alzheimer's disease risk allele in PCK1 influences brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2010; 5(11):e14169. doi:10.1371/journal.pone.0014169
20. Bochkareva L.A., Nedosugova L.V., Petunina N.A., Telnova M.E., Goncharova E.V. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24(4):334–341. doi:10.14341/DM12746. (in Russ.)

Статья поступила 03.08.24

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 тяжелого острого бронхолита метапневмовирусной этиологии у детей

Цыганков А. Е.¹, Малышев О. Г.², Овсянников Д. Ю.², Гостева О. М.³, Колганова Н. И.^{1,2},
Кршеминская И. В.², Солодовникова О. Н.³, Щепкина Е. В.^{4,5}, Проценко Д. Н.³

¹ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗ города Москвы, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗ города Москвы, Россия

⁴ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

⁵ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗ города Москвы, Российская Федерация

Цель: изучение особенностей течения тяжелого острого бронхолита (ОБ), вызванного метапневмовирусом человека (МПВЧ) у детей первого года жизни. **Материалы и методы.** В ретроспективное сравнительное исследование были включены 27 пациентов в возрасте 2–12 месяцев с ОБ, госпитализированных в 2021–2023 г. в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ. Этиологию ОБ определяли с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Пациенты с МПВЧ-ОБ имели более длительное пребывание в ОРИТ по сравнению с ОБ другой этиологии (9,0 [5,0; 11,0]; 3,0 [2,0; 4,0] дней, $p = 0,007$). Отношение SpO_2/FiO_2 было ниже у пациентов с МПВЧ-ОБ (190,2 [131,0; 203,3]) по сравнению с пациентами с ОБ другой этиологии (275,0 [253,0; 340,0], $p = 0,001$). Оценка по педиатрической шкале органной дисфункции pSOFA была выше у пациентов с МПВЧ-ОБ (5,0 [3,45; 11,0] против 1,0 [0,54; 1,93], $p = 0,002$). В группе МПВЧ-ОБ был зарегистрирован один летальный исход. **Выводы:** МПВЧ-ОБ у детей первого года жизни характеризуется более тяжелым течением и требует более интенсивного лечения по сравнению с ОБ другой этиологии.

Ключевые слова: острый бронхолит, тяжелое течение, метапневмовирус человека, метапневмовирусная инфекция, дети

Features of the course of severe acute bronchiolitis of Human Metapneumovirus etiology in children

Tsygankov A. E.¹, Malyshev O. G.², Ovsyannikov D. Yu.², Gosteva O. M.³, Kolganova N. I.^{1,2}, Krsheminskaya I. V.²,
Solodovnikova O. N.³, Shchepkina E. V.^{4,5}, Protsenko D. N.³

¹ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

⁴ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

⁵ Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

Objective. To study the characteristics of severe acute bronchiolitis (AB) caused by hMPV (hMPV-AB). **Materials and Methods:** This retrospective comparative study included 27 patients aged 2 to 12 months, who were hospitalized from 2021 to 2023 in the Intensive Care Unit (ICU) of the «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Center. The etiology of AB was determined using polymerase chain reaction. **Results.** Patients with hMPV-AB had a longer stay in the ICU compared to patients with AB of another etiology (9.0 [5.0; 11.0]; 3.0 [2.0; 4.0] days, $p = 0.007$). Ratio SpO_2/FiO_2 was lower in patients with hMPV-AB (190.2 [131.0; 203.3]) compared to patients with AB of another etiology (275.0 [253.0; 340.0], $p = 0.001$). Rating on the Pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) was higher in patients with hMPV-AB (5.0 [3.45; 11.0] vs. 1.0 [0.54; 1.93], $p = 0.002$). One lethal outcome was recorded in the hMPV-AB group. **Conclusions.** hMPV-AB in children is characterized by a more severe course and requires more intensive treatment compared to AB of other etiologies.

Keywords: acute bronchiolitis, severe course, human metapneumovirus, metapneumovirus infection, children

Для цитирования: Цыганков А.Е., Малышев О.Г., Овсянников Д.Ю., Гостева О.М., Колганова Н.И., Кршеминская И.В., Солодовникова О.Н., Щепкина Е.В., Проценко Д.Н. Особенности тяжелого острого бронхолита метапневмовирусной этиологии у детей. Детские инфекции. 2024; 23(4):18-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-18-21

For citation: Tsygankov A.E., Malyshev O.G., Ovsyannikov D.Yu., Gosteva O.M., Kolganova N.I., Krsheminskaya I.V., Solodovnikova O.N., Shchepkina E.V., Protsenko D.N. Features of the course of severe acute bronchiolitis of Human Metapneumovirus etiology in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):18-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-18-21

Информация об авторах:

Цыганков Александр Евгеньевич (Tsygankov A.E.), врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; tsygankovae1989@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3600-2801

Малышев Олег Геннадьевич (Malyshev O.G.) аспирант кафедры Педиатрии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы; otalyshev03@vk.com; https://orcid.org/0000-0003-1174-0736

Овсянников Дмитрий Юрьевич (Ovsyannikov D.Yu., MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Педиатрии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы; пульмонолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; mdovsyannikov@yahoo.com; https://orcid.org/0000-0002-4961-384X

Гостева Ольга Михайловна (Gosteva O.M.), заведующая педиатрическим отделением ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; lelik2082@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-9227-2342

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

Солодовникова Ольга Николаевна (Solodovnikova O.N.), к.м.н., заместитель главного врача по инфекции ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; docsolodovnikova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-2792-4903

Щепкина Елена Викторовна (Schepkina E.V.), к.с.н., заместитель начальника отдела сводного контингента и статистики Учебно-методического управления РАНХиГС, исследователь данных Научно-практического клинического центра диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ; elenaschepkina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2079-1482

Проценко Денис Николаевич (Protsenko D.N., MD, Professor), д.м.н., директор ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; protsenkoDN@zdrav.mos.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Острый бронхолит (ОБ) является распространенной острой инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП) у детей, требующей госпитализации. Одним из важных этиологических агентов ОБ является метапневмовирус человека (МПВЧ) — второй по частоте после респираторно-синцитиального вируса (РСВ) [1, 2]. Кроме ОБ РСВ и МПВЧ могут вызывать внебольничные пневмонии (ВП) у детей с частотой 28% и 12,8% соответственно [3]. L.M. Howard с соавт. были проанализированы особенности ВП различной этиологии у детей до года. Пациенты были разделены на группы в зависимости от этиологии ВП: 358 детей с ВП, вызванной РСВ; 165 — с ВП МПВЧ-этиологии и 41 — с бактериальной пневмонией. Метапневмовирусная пневмония чаще наблюдалась у девочек (56%), сопровождаясь лихорадкой (97%) и потребностью в кислородотерапии (75%, $p < 0,05$) [4].

РНК-содержащий МПВЧ был впервые описан в Нидерландах в 2001 г. [1]. Мета-анализ 119 исследований, опубликованных в 2001—2019 г., и 40 неопубликованных исследований показал, что МПВЧ может быть выявлен при ОРВИ в 11% случаев, при госпитализации в связи с ОРВИ — в 4—13% случаев, а также в 2% случаев смерти от ОРВИ среди детей в возрасте до 5 лет. Около 58% данных госпитализаций приходятся на детей первого года жизни, 64% смертей в стационаре произошли у младенцев в возрасте до 6 месяцев [5]. МПВЧ-инфекция характеризуется вспышками с преобладанием в зимне-весенний период, может сочетаться с другими ОРВИ, что усугубляет тяжесть заболевания [6]. Симптомы поражения верхних дыхательных путей включают кашель, ринит, боль в горле; ИНДП сопровождаются свистящим дыханием, одышкой, гипоксией [7]. Основными клиническими формами МПВЧ-инфекции являются вирусный круп, ОБ, пневмония. В группу риска тяжелого течения МПВЧ-ОБ входят недоношенные дети, дети с хроническими заболеваниями легких, сердца, нервной системы, иммунодефицитами [8, 9, 10].

Материалы и методы исследования

Проводился ретроспективный анализ данных пациентов, госпитализированных в период с 2021 по 2023 г. в ОРИТ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ. Критерии включения: дети в возрасте до 24 месяцев; клинические критерии ОБ (ринорея, кашель, тахипноэ, сухие и/или влажные хрипы, крепитация, одышка), отсутствие подтвержденной бактериальной пневмонии. Критерии исключения: возраст более 24 месяцев, пациенты с подтвержденной бактериальной пневмонией или отсутствием клинических критериев ОБ. Определение этиологии ОБ включало обнаружение фрагментов геномов респираторных патогенов в назофарингеальном аспирате методом ПЦР при поступлении в ОРИТ. Проводился сравнительный анализ возраста, длительности госпитализации, особенностей терапии детей с МПВЧ-ОБ ($n = 5$)

и детей с ОБ, вызванным другими инфекционными агентами, включавшими РСВ ($n = 10$), риновирус ($n = 5$), боксавирус ($n = 4$), вирус парагриппа ($n = 1$), *B. pertussis* ($n = 1$). Факторы риска тяжелого течения ОБ у пациентов включали недоношенность, врожденные пороки сердца (ВПС), бронхолегочную дисплазию (БЛД), возраст младше 3 месяцев, синдром Дауна. Для мониторинга состояния пациентов использовалась динамика оценки по педиатрической шкале органной дисфункции шкале (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment, pSOFA) [11].

Данные о пациентах систематизировались в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Данные анализировались методами непараметрической статистики, т. к. распределение показателей не соответствовало нормальному распределению (по результатам критерия Шапиро-Уилка). В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены возраст детей, длительность госпитализации, pSOFA и особенности респираторной терапии, в табл. 2 — факторы риска и исходы ОБ, в табл. 3 — частота применения различных вариантов терапии у наблюдавшихся детей.

Большинство исследований факторов риска тяжелого течения ОБ посвящено РСВ [12]. Особенности течения МПВЧ-ОБ изучены гораздо меньше. Настоящее исследование включало 27 пациентов, из которых 5 перенесли МПВЧ-ОБ в возрасте от 2 до 11,5 месяцев. Медианный возраст пациентов с МПВЧ-ОБ и ОБ другой этиологии был одинаковым (3 месяца). Длительность госпитализации в ОРИТ пациентов с МПВЧ-ОБ была выше, составляя 9,0 [5,0; 11,0] дней по сравнению с 3,0 [2,0; 4,0] днями у пациентов без МПВЧ ($p = 0,007$), выше была и продолжительность респираторной терапии (табл. 1). Средний уровень соотношения SpO_2/FiO_2 был значительно ниже у пациентов с МПВЧ-ОБ (190,2 [131,0; 203,3] против 275,0 [253,3; 340,0], $p = 0,001$). Эти данные свидетельствуют о более выраженной гипоксемии у пациентов с МПВЧ-ОБ. Средний показатель pSOFA также был выше у пациентов с МПВЧ (5,0 [3,45; 11,0] против 1,0 [0,54; 1,93], $p = 0,002$). В группе пациентов с МПВЧ-ОБ был зарегистрирован один летальный исход (20%). Эти пациенты также чаще нуждались в

Таблица 1. Возраст детей, длительность госпитализации, оценка по шкале pSOFA и особенности респираторной терапии
Table 1. The ages of the children, the length of their hospital stays, and the details of their respiratory therapy

	МПВЧ-ОБ/ hMPV-AB (n = 5)	ОБ другой этиологии/AB another etiology (n = 22)	p
Возраст, мес. / Age, months	3,0 [3,0; 9,0]	3,0 [1,0; 11,0]	p = 0,658
Длительность госпитализации в ОРИТ, суток / Duration of hospitalization in the ICU, days	9,0 [5,0; 11,0]	3,0 [2,0; 4,0]	p = 0,007
Общее время респираторной терапии, часов / Total time of respiratory therapy, hours	108,0 [72,0; 120,0]	72,0 [48,0; 84,0]	p = 0,347
SpO ₂ /FiO ₂ среднее/ SpO ₂ /FiO ₂ average	190,2 [131,0; 203,3]	275,0 [253,3; 340,0]	p = 0,001
Средняя оценка по шкале pSOFA, баллов / The average score on the pSOFA scale, points	5,0 [3,45; 11,0]	1,0 [0,54; 1,93]	p = 0,002

Таблица 2. Факторы риска и исходы
Table 2. Risk factors and outcomes

	МПВЧ-ОБ/ hMPV-AB (n = 5)	ОБ другой этиологии/ AB another etiology (n = 22)	p
Мужской пол / Male	1 (20%)	12 (55%)	p = 0,326
Возраст младше 3 мес. / Age less than 3 months.	1 (20%)	7 (32%)	p = 1,000
Недоношенность / Prematurity	3 (60%)	3 (14%)	p = 0,056
Бронхолегочная дисплазия/ Bronchopulmonary dysplasia	3 (60%)	1 (5%)	p = 0,013
Врожденный порок сердца / Congenital heart disease	1 (20%)	1 (5%)	p = 0,342
Синдром Дауна / Down Syndrome	1 (20%)	0 (0%)	p = 0,185
Летальный исход / Lethal outcome	1 (20%)	0 (0%)	p = 0,185

Таблица 3. Частота применения различных вариантов терапии
Table 3. Frequency of use of various therapy options

	МПВЧ-ОБ/ hMPV-AB (n = 5)	ОБ другой этиологии/AB another etiology (n = 22)	p
Искусственная вентиляция легких / Artificial lung ventilation	2 (40%)	2 (9%)	p = 0,144
Высокопоточная оксигенотерапия / High-flow oxygen therapy	3 (60%)	8 (36%)	p = 0,370
Высокочастотная осцилляторная вентиляция легких/ High-frequency oscillatory ventilation	2 (40%)	0 (0%)	p = 0,028
Антибактериальная терапия / antibiotic therapy	4 (80%)	8 (36%)	p = 0,139
Гемотрансфузия / Transfusion	3 (60%)	2 (9%)	p = 0,030
Вазопрессорная терапия / Vasopressor therapy	2 (40%)	0 (0%)	p = 0,028

ИВЛ (40% против 9%, $p = 0,144$), гемотрансфузиях (60% против 9%, $p = 0,028$) и вазопрессорах (40% против 0%, $p = 0,028$). Это указывает на более тяжелое течение МПВЧ-ОБ, которое также может быть связано с наличием у пациентов факторов риска (табл. 2). В группе пациентов с МПВЧ-ОБ чаще были представлены недоношенные дети ($p = 0,056$), дети с БЛД ($p = 0,013$), ВПС ($p = 0,342$). Необходимость госпитализации и более тяжелое течение МПВЧ-инфекции ассоциируется с

меньшим возрастом ребенка, недоношенностью. Такие дети чаще нуждаются в госпитализации, имеют более выраженные признаки гипоксии, чаще нуждаются в проведении ИВЛ, дольше находятся в стационаре [9].

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют, что не только РСВ-ОБ, но и МПВЧ-ОБ у недоношенных детей, детей с БЛД и ВПС протекает тяжело,

требуя проведения интенсивной терапии, и в некоторых случаях может приводить к летальному исходу. В этой связи особое значение приобретает использование лабора-

торных методов идентификации респираторных патогенов, включая обязательное тестирование на МПВЧ, а также неспецифическая профилактика МПВЧ-инфекции.

Список литературы:

1. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001; 7(6):719–24. doi: 10.1038/89098.
2. Azar B, Hashavya S, Ohana Sarna Cahan L, Reif S, Gross I. Bronchiolitis Due to RSV and HMPV-Epidemiology, Clinical Course, and Prognosis: Experience of a Single Tertiary Center. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023; 62(9):1032–1039. doi: 10.1177/00099228231151401.
3. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K. et al. CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):835–45. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
4. Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, Grijalva CG, Self WH, Jain S, Ampofo K, Pavia AT, Arnold SR, McCullers JA, Anderson EJ, Wunderink RG, Williams DJ. Clinical Features of Human Metapneumovirus-Associated Community-acquired Pneumonia Hospitalizations. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(1):108–117. doi: 10.1093/cid/ciaa088.
5. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, Madhi SA, Cohen C. et al. Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9(1):e33–e43. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30393-4.
6. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, Wright PF, Crowe JE Jr. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004; 350(5):443–50. doi: 10.1056/NEJMoa025472.
7. Papenburg J, Boivin G. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol*. 2010; 20(4):245–60. doi: 10.1002/rmv.651.
8. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Орлова Е.Д. Метапневмовирусная инфекция у детей. *Педиатр*. 2020; 11(5):13–19. doi: 10.17816/PED11513-19.
9. Нароган М.В., Рюмина И.И., Непша О.С., Бурменская О.В., Зубков В.В. Метапневмовирусная инфекция у недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении. Описание клинического случая. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2016; 2(12):97–102.
10. Moe N, Krokstad S, Stenseng IH, Christensen A, Skanke LH, Risnes KR, Nordbø SA, Døllner H. Comparing Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus: Viral Co-Detections, Genotypes and Risk Factors for Severe Disease. *PLoS One*. 2017; 12(1):e0170200. doi: 10.1371/journal.pone.0170200.
11. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10):e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352.
12. Овсянников Д.Ю., Кршенинская И.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017; 2(16):34–49. doi:10.24411/2308-2402-2017-00026.

References:

1. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001; 7(6):719–24. doi: 10.1038/89098.
2. Azar B, Hashavya S, Ohana Sarna Cahan L, Reif S, Gross I. Bronchiolitis Due to RSV and HMPV-Epidemiology, Clinical Course, and Prognosis: Experience of a Single Tertiary Center. *Clin Pediatr (Phila)*. 2023; 62(9):1032–1039. doi: 10.1177/00099228231151401.
3. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K. et al. CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):835–45. doi: 10.1056/NEJMoa1405870.
4. Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, Grijalva CG, Self WH, Jain S, Ampofo K, Pavia AT, Arnold SR, McCullers JA, Anderson EJ, Wunderink RG, Williams DJ. Clinical Features of Human Metapneumovirus-Associated Community-acquired Pneumonia Hospitalizations. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(1):108–117. doi: 10.1093/cid/ciaa088.
5. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, Madhi SA, Cohen C. et al. Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9(1):e33–e43. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30393-4.
6. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, Wright PF, Crowe JE Jr. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med*. 2004; 350(5):443–50. doi: 10.1056/NEJMoa025472.
7. Papenburg J, Boivin G. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol*. 2010; 20(4):245–60. doi: 10.1002/rmv.651.
8. Sharipova E.V., Babachenko I.V., Orlova E.D. Metapneumovirus infection in children. *Pediatr = Pediatrician*. 2020; 11(5):13–19. (in Russ.). doi: 10.17816/PED11513-19.
9. Narogan M.V., Ryumina I.I., Nepsha O.S., Burmenskaya O.V., Zubkov V.V. Metapneumovirus infection in premature infant with extremely low birth weight. Clinical case. *Neonatalogiya: novosti, mneniye, obucheniye = Neonatology: News, Opinions, Training*; 2016; 2:97–102. (in Russ.).
10. Moe N, Krokstad S, Stenseng IH, Christensen A, Skanke LH, Risnes KR, Nordbø SA, Døllner H. Comparing Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus: Viral Co-Detections, Genotypes and Risk Factors for Severe Disease. *PLoS One*. 2017; 12(1):e0170200. doi: 10.1371/journal.pone.0170200.
11. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10):e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352.
12. Ovsyannikov D.Yu., Krsheminskaya I.V. Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Infection: Why It Is Important from an Epidemiological and Clinical Perspective. *Neonatalogiya: novosti, mneniye, obucheniye = Neonatology: News, Opinions, Training*; 2017; 2(16):34–49. doi:10.24411/2308-2402-2017-00026 (in Russ.).

Статья поступила 10.07.24

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

COVID-19 у детей с соматической патологией

Райкович М. С.¹, Чуелов С. Б.¹, Пылаева С. К.^{1,3}, Савельева Д. Д.¹,
Чернышева А. А.¹, Тосоева С. А.², Намазова Д. Д.², Иванова Ю. Н.²,
Слатецкая А. Н.², Россина А. Л.¹, Сайфуллин М. А.¹,
Петряйкина Е. Е.^{1,2}, Шамшева О. В.¹

¹Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Российская Федерация

²Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

Коронавирусная инфекция является актуальной проблемой современного здравоохранения, однако особенности течения SARS-CoV-2 инфекции у детей с соматической патологией остаются недостаточно изученными. **Целью** данного исследования явилась оценка клинической формы, тяжести течения и длительности выделения вируса SARS-CoV-2 у пациентов детского возраста с соматическими заболеваниями в зависимости от коморбидной патологии. **Материалы и методы.** Было проведено сплошное одноцентровое ретроспективное исследование с анализом 314 медицинских карт пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение РДКБ г. Москвы за 11 месяцев 2022 года. Критерием включения являлось наличие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19. **Результаты.** Выявлена предрасположенность детей с коморбидной патологией к более тяжелому течению SARS-CoV-2 инфекции по сравнению с детской популяцией в целом. Наибольшему риску неблагоприятного течения COVID-19 подвержены дети с гематологическими заболеваниями. Пациенты с онкологическими, гематологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитами выделяют вирус SARS-CoV-2 значительно дольше пациентов с другой соматической патологией. Продолжительность обнаружения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 была достоверно более длительной, что также коррелировало со степенью тяжести основного соматического заболевания. **Заключение.** Дети с коморбидной патологией подвержены риску более тяжелого и длительного течения SARS-CoV-2 инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, дети, соматические заболевания, коморбидная патология, иммунодефицит, гемобластозы

COVID-19 in children with somatic pathology

Rajkovic M. S.¹, Chuelov S. B.¹, Pylaeva S. K.^{1,3}, Saveleva D. D.¹, Chernysheva A. A.¹,
Tosoeva S. A.², Namazova D. D.², Ivanova J. N.², Slatetskaya A. N.², Rossina A. L.¹,
Sayfullin M. A.¹, Petryaykina E. E.^{1,2}, Shamsheva O. V.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

²Russian Children's Clinical Hospital — Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

³M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products,
Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation

The coronavirus infection is a pressing issue in modern healthcare, yet the characteristics of the SARS-CoV-2 infection course in children with comorbidities remain insufficiently studied. **The aim** of this study was to evaluate the clinical form, severity, and duration of SARS-CoV-2 virus shedding in pediatric patients with somatic diseases, depending on the comorbid pathology. **Materials and Methods.** A comprehensive single-center retrospective study was conducted, analyzing 314 medical records of patients hospitalized in the infectious diseases department of the Russian Children's Clinical Hospital in Moscow over 11 months in 2022. The inclusion criterion was the presence of a laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis. **Results.** Children with comorbidities were found to be predisposed to a more severe course of SARS-CoV-2 infection compared to the pediatric population in general. Children with hematological diseases were at the highest risk of adverse outcomes from COVID-19. Patients with oncological and hematological diseases and primary immunodeficiencies shed the SARS-CoV-2 virus significantly longer than patients with other somatic pathologies. The duration of SARS-CoV-2 RNA detection in patients with severe COVID-19 was significantly longer, which also correlated with the severity of the underlying somatic disease. **Conclusion.** Children with comorbidities are at risk for a more severe and prolonged course of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, children, somatic pathology, comorbidity, hemoblastoses, immunodeficiency

Для цитирования: Райкович М.С., Чуелов С.Б., Пылаева С.К., Савельева Д.Д., Чернышева А.А., Тосоева С.А., Намазова Д.Д., Иванова Ю.Н., Слатецкая А.Н., Россина А.Л., Сайфуллин М.А., Петряйкина Е.Е., Шамшева О.В. COVID-19 у детей с соматической патологией. Детские инфекции. 2024; 23(4):22-28. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-22-28

For citation: Rajkovic M.S., Chuelov S.B., Pylaeva S.K., Saveleva D.D., Chernysheva A.A., Tosoeva S.A., Namazova D.D., Ivanova J.N., Slatetskaya A.N., Rossina A.L., Sayfullin M.A., Petryaykina E.E., Shamsheva O.V. COVID-19 in children with somatic pathology. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):22-28. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-22-28

Информация об авторах:

Райкович Мария Сергеевна (Rajkovic M.S.), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; maria@rajkovic.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2172-9891>

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

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

Савельева Дарья Денисовна (Saveleva D.D.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; dashkent1551@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-5764-6258>

Чернышева Арина Андреевна (Chernysheva A.A.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; g-15arina@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-2542-5243>

Тосоева Самира Арифовна (Tosoeva S.A.), заведующая отделением для лечения детей с коронавирусной инфекцией COVID-19, не нуждающихся в проведении ИВЛ, РДКБ; mustafaeva-samira@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9983-7844>
 Намазова Дарья Дмитриевна (Namazova D.D.), врач-педиатр инфекционно-боксированного отделения РДКБ; namazovadaria@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-4735-4338>
 Иванова Юлия Николаевна (Ivanova J.N.), к.м.н., врач инфекционно-боксированного отделения РДКБ; ivanova_julia76@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2216-6197>
 Слатецкая Анна Никитична (Slatetskaya A.N.), заведующая инфекционно-боксированным отделением РДКБ; slatetskaya_a_n@rdkd.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0815-9051>
 Россина Анна Львовна (Rossina A.L.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; rosann@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5914-8427>
 Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович (Sayfullin M.A.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; dr_sayfullin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>
 Петрайкина Елена Ефимовна (Petraykina E.E.), профессор, директор РДКБ; lepet_morozko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>
 Шамшева Ольга Васильевна (Shamsheva O.V.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Коронавирусная инфекция COVID-19 вызвала одну из наиболее масштабных пандемий в истории человечества, приведя к гибели более 7 миллионов человек. На данный момент известно, что дети переносят заболевание преимущественно в легкой и бессимптомной форме [1], однако, в соответствии с данными отечественной и зарубежной литературы, дети с сопутствующими соматическими заболеваниями подвержены риску более тяжелого течения SARS-CoV-2 инфекции [2, 3]. Вместе с тем, исследования, посвященные особенностям течения COVID-19 у детей с коморбидной патологией, представлены в ограниченном объеме, большинство из них проведены среди пациентов, госпитализированных в стационар по тяжести состояния [2, 3, 4]. Это не позволяет достоверно оценить распределение по степени тяжести COVID-19 среди детей с сопутствующей хронической патологией. Выписка из инфекционных стационаров на данный момент осуществляется преимущественно по клиническим показаниям, что затрудняет оценку продолжительности выделения вируса SARS-CoV-2 у таких пациентов, особенно у тех, кто переносит инфекцию в легкой или бессимптомной форме. Таким образом, существует необходимость в дальнейшем изучении особенностей течения коронавирусной инфекции у детей с учетом распределения пациентов по степени тяжести, клиническим формам заболевания и продолжительности выделения вируса в зависимости от характера сопутствующей патологии.

Цель исследования — оценить клиническую форму, тяжесть течения и длительность выделения вируса SARS-CoV-2 у детей с различными соматическими заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Ретроспективное нерандомизированное когортное одноцентровое исследование. Проанализировано 314 медицинских карт пациентов, госпитализированных в отделение для лечения детей с коронавирусной инфекцией COVID-19, не нуждающихся в проведении ИВЛ, Российской Детской Клинической Больницы (РДКБ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ г. Москвы с момента открытия отделения в феврале 2022 года по декабрь 2022 года.

В отделение госпитализировались пациенты с отягощенным соматическим статусом, у которых при плано-

вой госпитализации в профильное отделение РДКБ методом ПЦР была выявлена РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, а также дети из других стационаров, не оказывающих медицинскую помощь по инфекционному профилю, и пациенты без отягощенного соматического статуса, госпитализированные по экстренным показаниям.

Критерии включения: возраст от 0 до 17 лет, установленный диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19», подтвержденный обнаружением РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в лаборатории РДКБ.

Критерии исключения: выбывшие из стационара пациенты до получения отрицательного ПЦР на РНК SARS-CoV-2, повторная госпитализация в отделение за текущий год, диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19» не подтвержден в лаборатории РДКБ.

При анализе медицинских карт пациентов оценивались пол, возраст, клиническая форма, степень тяжести и длительность выделения SARS-CoV-2, характер соматического заболевания и обусловленная им тяжесть состояния, исход заболевания, результаты обследования на COVID-19 сопровождающих лиц.

Длительность COVID-19 определялась как количество дней от первого положительного результата ПЦР до первого отрицательного результата ПЦР, после которого положительные результаты более не регистрировались.

Тяжесть течения COVID-19 оценивалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [5]. Диагноз и тяжесть состояния по основному заболеванию устанавливались согласно заключению врача-специалиста из профильного отделения.

У всех детей определялась РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в первые сутки поступления в стационар, через 5 дней от первого положительного результата, далее 1 раз в 3 дня до получения отрицательного результата, согласно санитарным правилам от 2020 года [6].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Excel и SPSS 26 с использованием параметрических и непараметрических методов, с учетом медианы (Me [25% перцентиль; 75% перцентиль], 95% доверительного интервала (ДИ) и относи-

тельного процента %. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (критерий Колмогорова-Смирнова). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения использовался U-критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Качественные данные оценивались при помощи χ^2 Пирсона, вычислялся корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена и Кендалла. Статистически значимые результаты принимались в случае значения $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Результаты и их обсуждение

В исследование вошло 314 пациентов. Распределение по полу было равным (мальчиков 173/55,1%). Детей в возрасте младше 1 года было 48 (15,3%), 1–3 года — 78 (24,8%), 4–7 лет — 51 (16,2%), 8–12 лет — 50 (16%) и подростков 13–17 лет —

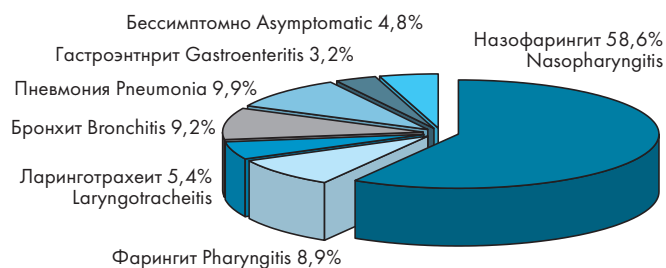


Рисунок 1. Структура клинических проявлений COVID-19 у детей с соматической патологией

Figure 1. The structure of clinical manifestations of COVID-19 in children with somatic pathology

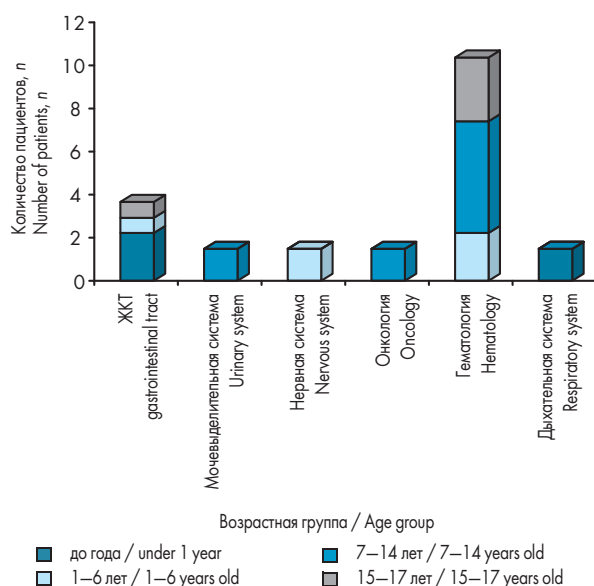


Рисунок 2. Распределение случаев пневмонии у детей разных возрастных групп в зависимости от соматической патологии

Figure 2. The distribution of pneumonia cases among children of different age groups depending on underlying somatic conditions

87 пациентов (27,7%). Из 314 детей 305 (97,1%) имели сопутствующую коморбидную патологию. Пациенты с наиболее часто встречающимися заболеваниями были объединены в группы по нозологическому принципу (всего — 234 пациента). Пациенты с патологией, которая встречалась редко, были отнесены к группе «Другие заболевания» и не подвергались дальнейшему сравнительному статистическому анализу в связи с разнородностью сопутствующих заболеваний и невозможностью сформировать репрезентативную выборку (табл. 1).

Клинические проявления SARS-CoV-2-инфекции у наблюдавшихся детей с соматической патологией представлены на рисунке 1.

В представленной выборке коронавирусная инфекция у детей с соматической патологией протекала чаще в форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) — у 82,1% больных ($n = 258$), включая назофарингит (58,6%/184), фарингит (8,9%/28), ларинготрахеит (5,4%/17) и бронхит (9,2%/29), что соотносится с данными Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве за 2022 год [7]. Однако, бессимптомная форма у детей с соматической патологией в нашем исследовании регистрировалась значительно реже (4,8%), чем у детей в общей популяции (31,3%) (95% ДИ 2,5–7), при этом удельный вес пневмонии был выше и составил 9,9% (95% ДИ 6,7–13,1) против 0,5% соответственно [7].

С учетом особой значимости развивающегося при COVID-19 поражения легких мы изучили частоту встречаемости пневмонии у детей с различными соматическими заболеваниями с учетом их возраста (рис. 2).

Как видно из приведенных данных, пневмония наиболее часто встречалась у детей с гематологической патологией. Среди больных рассматриваемых групп пневмония чаще регистрировалась в возрасте 7–14 лет.

Распределение пациентов по степени тяжести показало превалирование у детей с соматической патологией среднетяжелых форм заболевания — 166 детей (52,9%, 95% ДИ 47,8–58,3) над легкой степенью тяжести COVID-19 — 118 (37,6%, 95% ДИ 32,2–42,7), тогда как в детской популяции в целом в 2022 году наблюдалась обратная ситуация — 29,8% случаев протекали в среднетяжелой форме и 69,1% в легкой. Удельный вес тяжелых — 12 детей (3,8%, 95% ДИ 1,6–6,1) и крайне-тяжелых форм с летальным исходом — 3 ребенка (1%, 95% ДИ 0–2,2) у коморбидных пациентов также превышает показатели тяжелых форм COVID-19 среди детского населения страны — 1,1% [8].

Для оценки особенностей течения SARS-CoV-2-инфекции у пациентов с различными соматическими заболеваниями были проанализированы группы больных, сформированные по нозологическому принципу (табл. 2).

Таблица 1. Соматическая патология у детей с COVID-19 ($n = 305$)
Table 1. Somatic pathology in children with COVID-19 ($n = 305$)

Соматическая патология / Somatic pathology	Абс/% Abs/%	Соматическая патология / Somatic pathology	Абс/% Abs/%
Заболевания пищеварительной системы (ЖКТ) / Digestive system disorders	56/18,4	Папилломатоз гортани	2/0,7
Воспалительные заболевания кишечника	19/6,2	Врожденная патология дыхательных путей	3/1
Пороки развития ЖКТ	12/3,9	Онкологические заболевания / Oncological diseases	20/6,6
Синдром короткой кишки	9/3	Злокачественные опухоли костей	6/2
Заболевания печени и желчевыводящих путей	7/2,3	Злокачественные опухоли ЦНС	4/1,3
Другие заболевания ЖКТ	9/3	Нейробластома	4/1,3
Гемобластозы, апластическая анемия, мультисистемная форма гистиоцитоза Hemoblastoses, aplastic anemia, multisystem histiocytosis	46/15	Нефробластома	2/0,7
Гемобластозы	32/10,5	Ретинобластома	1/0,3
• Острый миелобластный лейкоз	10/3,3	Гепатоцеллюлярная карцинома	1/0,3
• Острый лимфобластный лейкоз	16/5,2	Синдром Хиппеля-Линдау	1/0,3
• Острый бифенотипический лейкоз	3/1	Злокачественная опухоль соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи	1/0,3
• Лимфомы	2/0,7	Первичные иммунодефициты (ПИД) / Primary immunodeficiencies (PID)	14/4,6
• Хронический миелолейкоз	1/0,3	Аутовоспалительный TRAPS-синдром	1/0,3
Апластическая анемия	11/3,6	Синдром Вискотта-Олдрича	2/0,7
Гистиоцитоз, мультисистемная форма	3/1	Первичный гипер-IgE синдром	1/0,3
Заболевания нервной системы / Nervous system disorders	41/13,4	Интерферопатия I типа	1/0,3
Эпилепсия	19/6,2	Селективный дефицит IgA	1/0,3
ДЦП	9/3	Трихогепатоэнтеральный синдром I типа	1/0,3
Другие заболевания нервной системы	13/4,3	ПИД неуточненный	7/2,3
Заболевания мочевыделительной системы / Urinary system disorders	36/11,8	Другие заболевания / Other diseases	71/23,3
Нефротический синдром	11/3,6	Другие болезни крови	11/3,6
Врожденные пороки развития	9/3	Пороки развития сосудов	10/3,3
ХБП терминальной стадии	7/2,3	Множественные врожденные пороки развития	8/2,6
Нефропатия трансплантата	5/1,6	Заболевания кожи	7/2,3
Мочекаменная болезнь	4/1,3	Пороки развития костей	7/2,3
Заболевания дыхательной системы / Respiratory system disorders	21/6,9	Эндокринная патология	6/2
Муковисцидоз с тяжелым поражением легких	6/2	Доброкачественные новообразования	6/2
Носители трахеостомы со стенозом гортани	5/1,6	Поражение глаз	5/1,6
Бронхо-легочная дисплазия	3/1	Системные заболевания соединительной ткани	3/1
Бронхиальная астма	2/0,7	Травмы и ожоги	3/1
		Деформация костно-мышечной системы	2/0,7
		Дисменорея	1/0,3
		Парез Эрба-Дюшена	1/0,3
		Врожденный порок сердца	1/0,3

Как видно из таблицы, у большинства пациентов COVID-19 протекал в среднетяжелой форме без статистически значимых отличий между группами ($p = 0,451$ χ^2 Пирсона). В группе пациентов с заболеваниями

системы крови чаще регистрировалось тяжелое течение коронавирусной инфекции. Удельный вес пневмонии среди всех клинических проявлений COVID-19 в данной группе был наибольшим и составил 30,4%

Таблица 2. Клиническая характеристика SARS-CoV-2-инфекции у детей с различными соматическими заболеваниями
Table 2. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with various somatic diseases

Общее число/Total number n = 234								p value
	Болезни ЖКТ Digestive system disorders (n = 56)	Болезни мочевыделительной системы Urinary system disorders (n = 36)	Болезни нервной системы Nervous system disorders (n = 41)	Болезни дыхательной системы Respiratory system disorders (n = 21)	Онкологические заболевания Oncological diseases (n = 20)	Гематологические заболевания Hematological diseases (n = 46)	Первичные иммунодефициты (ПИД) Primary Immunodeficiencies (PID) (n = 14)	
Возраст/age, Ме [25; 75], месяцы/months	49,5 [9,5;166]	144 [40,75;180,75]	58 [22,5;122,5]	56 [16,5;140]	95 [35,5;161,75]	105 [45;161,5]	48 [12,5;148,5]	0,99 Критерий Краскела-Уоллиса Kruskal-Wallis H-test
Длительность обнаружения РНК SARS-CoV-2, дни, Ме [25;75] Duration of SARS-CoV-2 RNA detection	10,5 [8;15]	8,5 [5,25;13,75]	10 [7;14]	10 [6,5;11,5]	13 [11;16,75]	15 [10;26]	13 [10,75;16,25]	0,000* Критерий Краскела-Уоллиса Kruskal-Wallis H-test
Тяжесть течения COVID-19 n, % (95%ДИ) Severity of COVID-19 n, % (95% CI)								
Легкая форма Mild form	22 39,3 (26,1–52)	11 30,6 (14,3–45,4)	21 51,2 (35,9–66,6)	5 23,8 (7,7–41,7)	8 40 (17,7–64,3)	8 17,4 (6,7–28,9)	3 21,4 (0–45)	0,026* χ^2 Пирсона Pearson's chi-square test
Среднетяжелая форма Moderate form	29 51,8 (38,5–65,9)	21 58,3 (42,1–74,4)	19 46,3 (31,1–61,9)	13 61,9 (40–81,8)	12 60 (35,7–82,3)	28 60,9 (45,8–74,5)	11 78,6 (55–100)	0,451 χ^2 Пирсона Pearson's chi-square test
Тяжелая форма Severe form	3 5,4 (0–11,9)	1 2,8 (0–9,4)	1 2,4 (0–8)	0	0	6 13 (4,4–22,2)	0	—
Крайне тяжелая форма Extremely severe form	0	0	0	0	0	3 6,5 (0–15)	0	—
Бессимптомная форма Asymptomatic form	2 3,6 (0–9,5)	3 8,3 (0–18,9)	0	3 14,3 (0–33,3)	0	1 2,2 (0–7,1)	0	—
Летальный исход Fatal outcome	0	0	0	0	0	3 6,5 (0–15)	0	—
Клиническая форма COVID-19 n, % (95%ДИ)								
Назофарингит Nasopharyngitis	32 57,1 (43,4–70,5)	25 69,4 (53,7–85,2)	24 58,5 (44,2–73,5)	8 38,1 (16,7–60)	14 70 (47,9–89,5)	20 43,5 (29,4–57,4)	7 50 (22,2–77,8)	0,117 χ^2 Пирсона Pearson's chi-square test
Фарингит Pharyngitis	4 7,1 (1,5–14,3)	3 8,3 (0–18,4)	5 12,2 (2,9–22,2)	2 9,5 (0–25)	2 10 (0–26,3)	4 8,7 (2,1–18,4)	2 14,3 (0–35,7)	—
Ларинготрахеит Laryngotracheitis	6 10,7 (3,7–19)	1 2,8 (0–9,4)	3 7,3 (0–15,4)	0	0	3 6,5 (0–14,6)	0	—
Бронхит Bronchitis	6 10,7 (3,7–19)	2 5,6 (0–14)	5 12,2 (2,6–22,6)	5 23,8 (6,3–45)	2 10 (0–26,3)	1 2,2 (0–6,8)	5 35,7 (11,1–62,5)	—
Пневмония Pneumonia	5 8,9 (2–17,3)	2 5,6 (0–14)	2 4,9 (0–12,5)	2 9,5 (0–24)	2 10 (0–25)	14 30,4 (17,4–44,7)	0	—
Гастроэнтерит Gastroenteritis	1 1,8 (0–6)	0	2 4,9 (0–12,5)	1 4,8 (0–15,8)	0	3 6,5 (0–14,3)	0	—

* — различия статистически достоверны

(95% ДИ 17,4–44,7), что существенно отличается от данного показателя в общей детской популяции — 0,5% [8]. Предрасположенность гематологических пациентов к более тяжелому течению также отмечена в

исследованиях отечественных и зарубежных специалистов [9, 10].

Анализ полученных данных показал, что среди 14 детей с гематологическими заболеваниями с вирусным поражением легких 12 пациентов находились в тяжелом состоянии по причине основного заболевания. Смерть в исходе крайне тяжелой формы SARS-CoV-2-инфекции наступила у троих детей с сопутствующей патологией (острый миелобластный, лимфобластный и бифенотипический лейкоз), из которых двое детей имели паллиативный статус по основному заболеванию.

Помимо пациентов гематологического профиля, тяжелая форма COVID-19 с развитием пневмонии и дыхательной недостаточности отмечалась также у троих пациентов с поражением пищеварительной системы в виде множественных хирургических вмешательств по поводу пороков развития ЖКТ, у одного пациента с детским церебральным параличом и одного пациента с терминальной стадией хронической болезни почек.

Продолжительность выделения РНК SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки среди всех наблюдавшихся детей с соматическими заболеваниями составила в среднем 10 дней (Ме [7; 14]). Однако дети с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также пациенты с первичными иммунодефицитами выделяют вирус достоверно дольше, чем пациенты с хронической патологией ЖКТ, мочевыделительной, нервной и дыхательной систем — в среднем 13 [9; 18,75] дней и 8 [5; 12] дней соответственно ($p = 0,000$, непараметрический критерий U-Манна-Уитни).

При оценке длительности выделения РНК SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести COVID-19 и степени тяжести основного заболевания выявлена статистически значимая положительная корреляция ($p = 0,000$ Метод Спирмена).

Максимальная продолжительность обнаружения вируса отмечалась при тяжелых и крайне тяжелых формах COVID-19, которые, в свою очередь, как указывалось выше, чаще отмечались при сопутствующей гематологической патологии. Так, пациенты с легкой

формой SARS-CoV-2 инфекции выделяли вирус в среднем 8 [6; 12] дней, пациенты со среднетяжелой формой — 11 [11; 14] дней и пациенты с тяжелой и крайне-тяжелой формой — 14 [11,5; 48] дней. Максимальная длительность выделения РНК SARS-CoV-2 вируса была отмечена у пациентки раннего возраста с летальным исходом в результате течения COVID-19 на фоне тяжелой формы бифенотипического лейкоза.

При оценке корреляции между тяжестью состояния пациента по основному заболеванию и тяжестью течения коронавирусной инфекции отмечена слабая положительная корреляция — 0,277 ($p = 0,000$, Кендалла).

По результатам обследования на COVID-19 сопровождающих лиц выявлена высокая инфицированность взрослых людей — 48,1% (95% ДИ 42,7–53,8), находящихся в тесном контакте с детьми, что может указывать на преимущественное инфицирование детей во внутрисемейном кластере.

Выводы

1. SARS-CoV-2-инфекция у детей с соматической патологией в 82,1% случаев протекала в форме острой респираторной вирусной инфекции.

2. Более тяжело SARS-CoV-2-инфекция протекала у детей с различными соматическими заболеваниями по сравнению с детской популяцией в целом — 4,8% тяжелых и крайне-тяжелых форм COVID-19 у детей с соматической патологией против 1,1% тяжелых форм в общей детской популяции за 2022 год, при этом наибольшему риску неблагоприятного течения COVID-19 были подвержены дети с гематологическими заболеваниями.

3. Продолжительность выделения вируса SARS-CoV-2 была значимо выше у детей с онкологическими, гематологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитами — 13 [9; 18,75] дней по сравнению с показателем в целом по группе (10 дней).

4. У детей с тяжелыми формами COVID-19 продолжительность обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки была достоверно выше по сравнению с детьми с легкой и средней степенью тяжести — 14 против 8 и 11 дней соответственно.

Список литературы:

1. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382(17):1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
2. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афуков И.И., Акимкин В.Г., Анцупова М.А., Драчева Н.А., Тарантов Л.О. COVID-19 и коморбидная патология у детей. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(1): 16–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-16-23
3. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, et al. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1; 4(6):e2111182. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
4. Farrar DS, Drouin O, Moore Hepburn C, Baerg K, et al. Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized children in Canada: A national prospective study from March 2020-May 2021. *Lancet Reg Health Am*. 2022 Nov; 15:100337. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100337.
5. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в

References:

1. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382(17):1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
2. Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Akimkin V.G., Antsupova M.A., Dracheva N.A., Tarantov L.O. COVID-19 and comorbidities in children. *Vopr. Prakt. Pediatr*. 2022; 17(1):16–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-16-23 [In Russ.]
3. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, et al. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1; 4(6):e2111182. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
4. Farrar DS, Drouin O, Moore Hepburn C, Baerg K, et al. Risk factors for severe COVID-19 in hospitalized children in Canada: A national prospective study from March 2020-May 2021. *Lancet Reg Health Am*. 2022 Nov; 15:100337. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100337.

- медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под редакцией А. И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022:92.
6. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 мая 2020 г. № 15.
 7. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2022 году [Электронный ресурс]. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве. М., 2023. Режим доступа: <https://77.rosпотребнадзор.ru/index.php/doc/infdoc/11800-gosudarstvennyj-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-gorode-moskve-v-2022-godu>, свободный. (Дата обращения: 19.07.2024).
 8. 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.
 9. André N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, Phulpin A, Thébault É, Pertuisel S, Gandemer V. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms? *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jul; 67(7):e28392. DOI: 10.1002/pbc.28392.
 10. Солопова Г.Г., Цыганова Е.В., Кондрашова А.В., Гордеева Г.Н., и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20(4):89–99. DOI:10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99
 5. Clinical Protocol for the Treatment of Children with the New Coronavirus Infection (COVID-19) Undergoing Inpatient Treatment in Medical Organizations of the State Health System of the City of Moscow. Edited by A. I. Khripun. Moscow: GBU «NIIOSMM DZM», 2022: 92. (In Russ.)
 6. On the Approval of Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1.3597-20 «Prevention of the New Coronavirus Infection (COVID-19)»: Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated May 22, 2020 No. 15. (In Russ.)
 7. State Report on the Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population in the City of Moscow in 2022 [Electronic resource]. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in Moscow. — Moscow, 2023. — Available at: <https://77.rosпотребнадзор.ru/index.php/doc/infdoc/11800-gosudarstvennyj-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-gorode-moskve-v-2022-godu> (accessed: July 19, 2024). (In Russ.)
 8. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population in the Russian Federation in 2022: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2023:368. (In Russ.)
 9. André N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, Phulpin A, Thébault É, Pertuisel S, Gandemer V. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: High risk of severe forms? *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jul; 67(7):e28392. DOI: 10.1002/pbc.28392.
 10. Solopova G.G., Tsyganova E.V., Kondrashova A.V., Gordееva G.N., et al. The novel coronavirus disease (COVID-19) in children with cancer, hematologic malignancies, and severe immunodeficiencies. Results of monocenter study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021; 20(4):89–99. DOI:10.24287/1726-1708-2021-20-4-89-99 (In Russ.)

Статья поступила 21.07.24

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

Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом

Карпович Г. С.^{1,2}, Куимова И. В.¹, Рябиченко Т. И.³, Обухова О. О.³, Воевода М. И.³

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет,

² ГБУЗ НСО Детская городская клиническая больница №3, Новосибирск, Российская Федерация

³ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

До настоящего времени, патогенез COVID-19 ассоциированного мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) остается не выясненным. Наиболее вероятно, что патогенетические изменения при MIS-C напрямую связаны с определенной иммунной дисрегуляцией, однако четкого понимания механизмов этой дисрегуляции до настоящего времени не сформулировано.

С целью выявления цитокинового профиля у пациентов с MIS-C, проводилось выявление спонтанной и стимулированной продукции определенных цитокинов в культуре клеток. **Материалы и методы.** Исследование проводилось в следующих исследовательских группах: группа 1 — пациенты с MIS-C ($n = 52$); группа 2 (группа сравнения) — пациенты с COVID-19 ассоциированной пневмонией ($n = 15$); группа 3 (группа контроля) — условно здоровые пациенты ($n = 23$). В качестве стимулирующих агентов использовали: S58 — рекомбинантный антиген Spike_SARS-Cov-2; NP — рекомбинантный антиген NP коронавируса SARS-CoV-2 и стандартный митоген. **Результаты.** Было зафиксировано отсутствие первоначально ожидаемой гиперпродукции основных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α и др.). Были зафиксированы статистически значимые различия между пациентами исследуемых групп по спонтанной продукции MCP-1, в частности указанный показатель составил 40010,82 (19698,1; 64812,1); 643,7 (214,6; 1695,4) и 622,7 (214,6; 1068,1) соответственно. Указанная спонтанная гиперпродукция MCP-1 у пациентов с MIS-C, позволяет рассматривать как вероятную абсолютно новую теорию патогенеза MIS-C, связанную с дисрегуляцией иммунного ответа 2 типа. Наличие статистически значимых различий прежде всего в спонтанной продукции указанного цитокина по всей видимости может объясняться наличием генетически обусловленных детерминант, ассоциированных с последующей дисфункцией Th2-хелперного иммунного ответа, потенциальным триггером для которой является перенесенная COVID-19 инфекция. Таким образом, требуется дальнейшее изучение иммунопатогенеза COVID-19 ассоциированного MIS-C. **Ключевые слова:** COVID-19, MIS-C, мультисистемный воспалительный синдром, цитокины, иммунология, гипервоспаление

Determination of spontaneous and stimulated cytokine production in cell culture in patients with COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome

Karpovich G. S.^{1,2}, Kuimova I. V.¹, Ryabichenko T. I.³, Obukhova O. O.³, Voevoda M. I.³

¹Novosibirsk state medical university, Russian Federation,

²Children's city Hospital number 3, Novosibirsk, Russian Federation,

³Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

To date, the pathogenesis of COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) remains unclear. Despite this, it becomes obvious that the pathogenesis of MIS-C is directly related to a certain immune dysregulation, however, a clear understanding of the mechanisms of this dysregulation has not yet been formulated. In order to identify the cytokine profile in patients with MIS-C, spontaneous and stimulated production of certain cytokines in cell culture was identified.

Materials and methods. The study was conducted in the following study groups: group 1 — patients with MIS-C ($n = 52$); group 2 (comparison group) — patients with COVID-19 associated pneumonia ($n = 15$); group 3 (control group) — conditionally healthy patients ($n = 23$). The following stimulating agents were used: S58 — recombinant antigen Spike_SARS-Cov-2; NP is a recombinant NP antigen of the coronavirus SARS-CoV-2 and a standard mitogen. **Results.** The absence of the initially expected hyperproduction of the main pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF- α , etc.) was recorded. Statistically significant developments were recorded between patients of the study groups in the spontaneous production of MCP-1, in particular, the indicated indicator was 40010.82 (19698.1; 64812.1); 643.7 (214.6; 1695.4) and 622.7 (214.6; 1068.1), respectively. The indicated spontaneous hyperproduction of MCP-1 in patients with MIS-C allows us to consider as a probable completely new theory of the pathogenesis of MIS-C associated with dysregulation of the type 2 immune response. The presence of statistically significant differences, primarily in the spontaneous production of this cytokine, can apparently be explained by the presence of genetically determined determinants associated with subsequent dysfunction of the Th2 helper immune response, a potential trigger for which is a previous COVID-19 infection. Thus, further study of the immunopathogenesis of COVID-19 associated MIS-C is required.

Keywords: COVID-19, MIS-C, multisystem inflammatory syndrome, cytokines, immunology, hyperinflammation

Для цитирования: Карпович Г.С., Куимова И.В., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Воевода М.И. Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом. Детские инфекции. 2024; 23(4):29-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-29-34

For citation: Karpovich G.S., Kuimova I.V., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Voevoda M.I. Determination of spontaneous and stimulated cytokine production in cell culture in patients with COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):29-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-29-34

Информация об авторах:

Карпович Глеб Сергеевич (Karpovich G.), ассистент кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; karpovich.gleb@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>

Куимова Ирина Валентиновна (Kuimova I.), д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; kuimova_ira@mail.ru

Рябиченко Татьяна Ивановна (Ryabichenko T.), д.м.н., Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 2925871@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>

Обухова Ольга Олеговна (Obukhova O.), д.м.н., Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; trio188@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Воевода Михаил Иванович (Voevoda M.), д.м.н., академик РАН, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; mvoevoda@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

Традиционно, с момента начала пандемии COVID-19, педиатрическая практика не ассоциировалась с тяжестью течения острой инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2 [1,2,3,4,5,6,7]. Указанная ситуация во многом может быть объяснена низкой экспрессией ACE2, выполняющего функцию рецептора для SARS-CoV-2 на клетках дыхательной системы у детей. Кроме того, в детском возрасте реализуются значительные различия базовых иммунологических механизмов, в частности — высокая протективная роль Th2-типа иммунного ответа, синтез перекрестно-реагирующих антител к другим коронавирусам, а также более низкая частота коморбидной патологии [8]. Консорциум указанных факторов во многом обуславливал низкую частоту, а также относительную легкость течения COVID-19 у детей. Но период «мнимого» благополучия в педиатрической практике сменился настораживающей тенденцией. Во всем мире у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции начали регистрироваться формы отсроченного полиорганного поражения воспалительного генеза — так называемые мультисистемные COVID-19 ассоциированные воспалительные синдромы Minflammatory syndrome in children — MIS-C [9,10].

Предполагалось, что при MIS-C регистрируется системное гиперовоспалительное состояние, которое характеризуется высокой провоспалительной активностью, в частности гиперпродукцией фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкинов (IL) IL-6, IL-1 β , IL-17 и фактора стимуляции колоний гранулоцитов (G-CSF) [11], что патогенетически схоже с иммунной дисрегуляцией при катастрофическом течении COVID-19 у взрослых [12]. На основании указанных данных, была выдвинута теория о том, что патогенез MIS-C, вероятно, связан с постинфекционными иммунными нарушениями, и является отсроченной иммунологической реакцией гиперовоспалительного иммунного ответа, развивающейся после симптоматической или бессимптомной инфекции COVID-19, по сути дела — аналог «цитокинового шторма» у взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19. Однако, указанная теория не нашла подтверждения в ряде других исследований [13,14].

Клиническая картина MIS-C имеет ряд общих черт с системными васкулитами, в частности Болезнь Kawasaki [15]. Указанное сходство на первоначальном этапе, по-

Таблица 1. Данные продукции IFN γ у пациентов исследуемых групп
Table 1. IFN γ production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	0,84 (0,7; 1,1)	1,40 (1,0; 2,1)	9,87 (4,9; 30,1)	122,8 (66,1; 341,9)
Группа 2 (n = 15)		0,52 (0,4; 1,1)	3,3 (1,1; 13,9)	14,0 (4,3; 36,7)	215,9 (43,6; 479,3)
Группа 3 (n = 23)		1,10 (0,3; 1,4)	1,42 (0,7; 1,9)	2,64 (2,4; 4,1)	88,6 (65,5; 40,6)
(Группа 1 / Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,26	0,0094	0,74	0,96
(Группа 1 / Группа 3)		0,91	0,55	0,00005	0,30
(Группа 2 / Группа 3)		0,97	0,0098	0,003	0,62

Таблица 2. Данные продукции TNF- α у пациентов исследуемых групп
Table 2. Data on TNF- α production in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	4,15 (3,2; 6,7)	10,86 (7,4; 18,7)	32,29 (15,4; 93,7)	1008,37 (622,8; 1624,6)
Группа 2 (n = 15)		3,36 (2,2; 8,2)	266,9 (60,4; 673,2)	176,58 (77,9; 618,9)	2386,95 (1232,4; 2892,1)
Группа 3 (n = 23)		2,50 (1,5; 6,4)	118,0 (42,2; 31,1)	320,52 (93,7; 610,3)	1606,46 (1342,5; 3366,9)
(Группа 1 / Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,13	0,0000→	0,0000→	0,0011
(Группа 1 / Группа 3)		0,075	0,0000→	0,00001	0,00065
(Группа 2 / Группа 3)		0,76	0,59	0,67	0,96

зволюло в какой-то мере экстраполировать иммунопатогенез Болезни Kawasaki и подходы к диагностики и терапии указанного васкулита и на MIS-C. Однако, с ростом количества наблюдений, становилось все больше очевидно, что MIS-C — состояние с крайне отличными от Болезни Kawasaki патогенезом, проявлениями и прогнозами, требующее иных подходов к диагностики и терапии [16, 17].

Учитывая тот факт, что MIS-C характеризуется полиорганным поражением и отличается высокой потенциальной ургентностью, понимание иммунопатогенеза MIS-C лежит в основе разработки эффективных терапевтических мероприятий. Кроме того, коррекция иммунных дисфункций, реализующихся при MIS-C, может рассматриваться в рамках профилактики подобных гипервоспалительных состояний при прочих схожих условиях.

Материалы и методы исследования

Проведена сравнительная характеристика спонтанной и стимулированной активности цитокинов пациентов с MIS-C (Группа 1, $n = 52$) с группами сравнения — пациентами детского возраста с COVID-19 ассоциированной пневмонией (острый COVID-19 с развитием поражения нижних дыхательных путей, Группа 2, $n = 15$) и условно здоровыми пациентами (группа контроля, Группа 3, $n = 23$).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрастным и половым характеристикам.

COVID-19 ассоциированный генез состояния верифицировали при помощи определения специфически антител к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа, с использованием тест-систем SARS-CoV-2-IgA-ИФА-БЕСТ, SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ, SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ производства АО «Вектор-Бест». Определение аутоантител проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Вектор-ssДНК-IgG для антител к одноцепочечной ДНК и Вектор-dsДНК-IgG для антител к нативной ДНК, производства АО «Вектор-Бест». Поводилось выявление спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток.

Статистическую обработку данных проводили, используя лицензионную версию программы Statistica 12,0. Нормальность распределения выборки определялась с использованием критериев Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая отсутствие нормальности распределения предпочтение отдано непараметрическим статистическим методам. Описательная статистика: для количественных переменных определяли медиану и квартили, данные представлены в виде — Me (25; 75). Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев

Таблица 3. Данные продукции IL-6 у пациентов исследуемых групп
Table 3. IL-6 production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 ($n = 52$)	Me (25; 75)	22,49 (5,6; 49,5)	151,17 (41,1; 267,4)	479,29 (112,1; 182,9)	16247,95 (11968,5 25701,8)
Группа 2 ($n = 15$)		21,18 (9,0; 89,5)	3206,99 (456,1; 9373,1)	6667,99 (2129,7; 3054,4)	22886,84 (14164,7; 32758,6)
Группа 3 ($n = 23$)		23,62 (3,6; 86,6)	3315,4 (729,7; 1245,9)	1645,66 (604,5; 886,4)	20433,30 (13881,1; 25903,1)
(Группа 1 / Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,61	0,0000→	0,066	0,43
(Группа 1 / Группа 3)		0,98	0,0000→	0,00001	0,17
(Группа 2 / Группа 3)		0,68	0,72	0,014	0,53

Таблица 4. Данные продукции IL-8 у пациентов исследуемых групп
Table 4. IL-8 production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 ($n = 52$)	Me (25; 75)	191,42 (69,9; 794,8)	621,37 (248,1; 1840,4)	1161,78 (338,2; 2588,6)	40010,8 (19698,1 64812,1)
Группа 2 ($n = 15$)		286,91 (205,9; 709,7)	24562,50 (12082,5; 35312,5)	1584,92 (10391,1; 19284,9)	26951,73 (17561,8; 32139,9)
Группа 3 ($n = 23$)		266,78 (80,9; 344,3)	17474,86 (7526,4; 98437,5)	20562,6 (17929,2; 26658,6)	26584,36 (19381,9; 41687,2)
(Группа 1 / Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,35	0,0000→	0,0000→	0,099
(Группа 1 / Группа 3)		0,81	0,0000→	0,0000→	0,25
(Группа 2 / Группа 3)		0,31	0,44	0,51	0,44

Манна-Уитни (U-критерий) при стандартном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные сравнения продукции IFN2g у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Данные сравнения продукции TNF- α у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2.

Данные сравнения продукции IL-6 у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 3.

Данные сравнения продукции IL-8 у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 4.

Данные сравнения продукции IL-10 у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 5.

Данные сравнения продукции MCP-1 у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 6, на рисунках 1, 2.

Полученные в результате исследования данные существенно отличаются от ожидаемых. Так, у пациентов с MIS-C не было зафиксировано характерной для «цитокинового шторма», гиперпродукции основных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α и др.). Данные результаты противоречат потенциальной теории о развитии схожих с острой тяжелой COVID-19 инфекции иммунопатологических нарушений («цитокиновый шторм») при MIS-C.

Главной особенностью пациентов с MIS-C являлась продукция MCP-1. Были зафиксированы статистически значимые различия между пациентами исследуемых групп по

спонтанной продукции MCP-1, в частности указанный показатель составил 40010,82 (19698,1; 64812,1); 643,7 (214,6; 1695,4) и 622,7 (214,6; 1068,1) соответственно. Таким образом, пациенты с MIS-C характеризовались значительной гиперпродукцией MCP-1 в сравнении с пациентами групп сравнения и контроля.

MCP-1 — один из мощнейших хемоаттрактантов, играет значительную роль в модуляции врожденного неспецифического иммунитета. Помимо рекрутирования и направления фагоцитарного звена, несколько многие факты указывают на то, что MCP-1 может влиять на Т-клеточный иммунитет. Во-первых, экспрессия MCP-1 связана с развитием поляризованных ответов Th2, кроме того определяется влияние, усиливающие секрецию IL-4 Т-клетками. Во-вторых, при Th2 — иммуноопосредованных заболеваниях, таких как астма, MCP-1 экспрессируется на высоких уровнях, и его нейтрализация на животных моделях облегчает течение болезни.

В отличие от других хемокинов семейства CC, которые запускают фенотип Th1 при взаимодействии с CCR5 на Т-хелперных клетках, MCP-1 действует как мощный фактор поляризации клеток Th0 в сторону Th-хелперов 2 типа. Не исключено, что MCP-1 играет роль в дифференцировке Th2 клетки и напрямую. Нельзя исключить, что MCP-1, может напрямую активировать промотор IL-4, поскольку продукция IL-4 увеличивается в клетках, в присутствии MCP-1. Более высокий уровень MCP-1 усиливает ответ Th2 типа. Взаимное ингибирование между цитокинами Th1 и Th2, такими как IL-4, является основным фактором, который управляет дифференцировкой Th2 и ингибирует развитие клеток, секретирующих IFN γ . Это может быть важно для эффективной регуляции иммунного ответа в целом.

Выраженная продукция MCP-1 является одним из основных компонентов Th2 ассоциированного ответа, который традиционно рассматривался, в основном, как система противопаразитарного иммунитета. Нарушение иммунного ответа по этому типу лежит в основе ряда аллергических заболеваний, в частности — атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита и прочих. Исследования, проводимые в этом направлении в последнее время, привели к серьезным изменениям в понимании указанного иммунопатологического процесса. За последние годы появились сведения о том, что регуляция процессов, обуславливающих Th2-воспаление, может осуществляться не только Th2-лимфоцитами, но и другими клетками врожденной иммунной системы, включая врожденные лимфоидные клетки 2-го типа [18, 19]. Поэтому данный патологический иммуноопосредованный процесс на настоящий момент корректно называть не Th2-воспаление, а иммунный ответ 2-го типа.

Учитывая, что развитие иммунопатологии при иммунном ответе 2 типа часто ассоциировано с развитием системного воспаления [20], складываются предпосылки для рассмотрения абсолютно нового патогенеза развития MIS-C, что, безусловно, требует дальнейшего детального изучения.

Проведенные исследования выявили существенные различия у больных с MIS-C (1-ая группа) в сравнении со 2-ой и 3-ей группами, в спонтанной и стимулированной белками SARS-CoV-2, продукции MCP-1. На основании чего, можно предположить, что сам факт развития MIS-C обусловлен иммуногенетическими детерминантами. Вероятность наличия у детей, развивших MIS-C

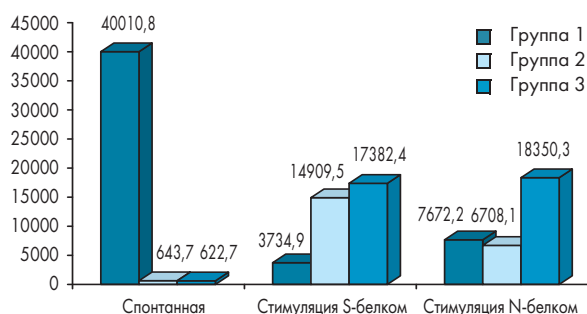


Рисунок 1. Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция MCP-1 у пациентов исследуемых групп
Figure 1. Spontaneous and SARS-CoV-2 protein-stimulated MCP-1 production in patients of the study groups

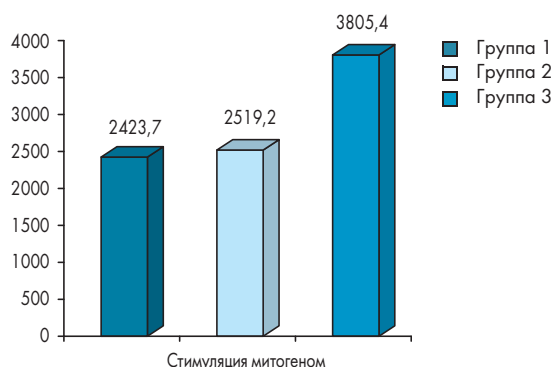


Рисунок 2. Стимулированная митогеном продукция MCP-1 у пациентов исследуемых групп
Figure 2. Mitogen-stimulated MCP-1 production in patients of the study groups

Таблица 5. Данные продукции IL-10 у пациентов исследуемых групп
Table 5. IL-10 production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	3,75 (2,7; 6,1)	5,58 (3,9; 8,5)	13,01 (5,2; 34,9)	777,56 (553,9 975,3)
Группа 2 (n = 15)		2,89 (1,5; 6,9)	33,39 (15,2; 80,1)	32,26 (9,4; 56,6)	578,4 (310,5; 862,8)
Группа 3 (n = 23)		2,88 (2,1; 6,1)	26,22 (13,9; 80,9)	63,91 (30,5; 103,6)	545,09 (1306,6; 627,5)
(Группа 1/ Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,37	0,0000→	0,09	0,08
(Группа 1 / Группа 3)		0,57	0,0000→	0,0000→	0,0014
(Группа 2/ Група 3)		0,57	0,82	0,048	0,54

Таблица 6. Данные продукции MCP-1 у пациентов исследуемых групп
Table 6. MCP-1 production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	40010,82 (19698,1; 64812,1)	3734,94 (2018,3; 6775,5)	7672,22 (4357,5; 16560,6)	2423,7 (1461,8; 4474,2)
Группа 2 (n = 15)		643,7 (214,6; 1695,4)	14909,53 (11133,9; 19300,4)	6708,13 (4433,6; 9803,8)	2519,23 (1654,1; 5412,6)
Группа 3 (n = 23)		622,7 (214,6; 1068,1)	17382,39 (10253,3; 35098,3)	18350,31 (11639,5; 30233,5)	3805,39 (2500,0; 6011,8)
(Группа 1/ Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,0000→	0,0000→	0,45	0,85
(Группа 1 / Группа 3)		0,0000→	0,0000→	0,00048	0,073
(Группа 2/ Група 3)		0,48	0,23	0,0000→	0,31

генетических факторов, предрасполагающих к реализации определенной иммунологической дисфункции, в том числе реализованной через иммунный ответ 2-го типа, представляется потенциально возможной, и вероятно, может объяснить развитие MIS-C только у определенного числа пациентов детского возраста после перенесенной острой COVID-19 инфекции.

Закключение

Таким образом, изучение патогенеза COVID-19 ассоциированного MIS-C является приоритетной задачей современной науки. Складываются предпосылки для дальнейшего изучения роли дисрегуляции иммунного ответа 2 типа в патогенезе MIS-C.

Список литературы:

- Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA 2020; 323(14):1335 doi: 10.1001/jama.2020.4344
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases COVID-19-China. CCDC Weekly. 2020; (2):1–10.
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al.COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020:S1473-3099(20)30651–4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020. URL: https://static.0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
- Tezer H., Bedir Demirdağ T. Turk. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. J. Med. Sci. 2020; 50(SI-1):592–603. doi: 10.3906/sag- 2004-174

References:

- Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA 2020; 323(14):1335 doi: 10.1001/jama.2020.4344
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases COVID-19-China. CCDC Weekly. 2020; (2):1–10.
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al.COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020:S1473-3099(20)30651–4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Methodical recommendations: features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 from 03/07/2020 (In Russ.) URL: https://static.0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf (In Russ.)
- Tezer H., Bedir Demirdağ T. Turk. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. J. Med. Sci. 2020; 50(SI-1):592–603. doi: 10.3906/sag- 2004-174

6. Yasuhara J., Kuno T., Takagi H., Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(10):2565–2575. doi: 10.1002/ppul.24991
7. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(6):57–62 doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
8. Каледя М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(5):469–479.
9. Radia T., Williams N., Agrawal P., Harman K., Weale J., Cook J., Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr. Respir. Rev.* 2021; 38(35):51–7 doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
10. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020; 7(7):69 doi: 10.3390/children7070069
11. Kaushik A., Gupta S., Sood M., Sharma S., Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(11):e340–e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
12. Ahmed M., Advani S., Moreira A., Zoretic S., Martinez J., Chorath K., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020; 26:100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
13. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020; 26(11):1701–1707. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6
14. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C. et al. The immunology of multi-system inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183(4):968–981.e7. 10.1016/j.cell.2020.09.016
15. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:453–454. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5
16. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, Tilford B, Charaf Eddine A, Sethuraman U, Ang JY. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(5):1581–1591. doi: 10.1007/s00431-021-03935-1
17. Colomba C, La Placa S, Saporito L, Corsello G, Ciccio F, Medaglia A, et al. Intestinal involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2018; 202:186–193. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.034
18. Кузубова Н.А., Титова О.Н. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент. *Медицинский совет.* 2020; 17:57–64.
19. Namita A. Gandhi, Brandy L. Bennett, Neil M. H. Graham, Gianluca Pirozzi, Neil Stahl. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016; 15(1):35–50. doi:10.1038/nrd4624
20. Licari A., Castagnoli R., Marseglia A., Olivero F., Votto M. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Paediatric Drugs.* 2020; 22(6):295–310. doi:10.1007/s40272-020-00387-2
6. Yasuhara J., Kuno T., Takagi H., Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(10):2565–2575. doi: 10.1002/ppul.24991
7. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Novel coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2020; 99(6):57–62 doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62 (In Russ.)
8. Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya.* 2020; 58(5):469–479. (In Russ.)
9. Radia T., Williams N., Agrawal P., Harman K., Weale J., Cook J., Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr. Respir. Rev.* 2021; 38(35):51–7 doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
10. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020; 7(7):69 doi: 10.3390/children7070069
11. Kaushik A., Gupta S., Sood M., Sharma S., Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(11):e340–e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
12. Ahmed M., Advani S., Moreira A., Zoretic S., Martinez J., Chorath K., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020; 26:100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
13. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020; 26(11):1701–1707. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6
14. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C. et al. The immunology of multi-system inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183(4):968–981.e7. 10.1016/j.cell.2020.09.016
15. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:453–454. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5
16. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, Tilford B, Charaf Eddine A, Sethuraman U, Ang JY. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(5):1581–1591. doi: 10.1007/s00431-021-03935-1
17. Colomba C, La Placa S, Saporito L, Corsello G, Ciccio F, Medaglia A, et al. Intestinal involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2018; 202:186–193. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.034
18. Kuzubova N.A., Titova O.N. T2-associated diseases: focus on the comorbid patient. *Meditsinskiy Sovet.* 2020; 17:57–64. (In Russ.)
19. Namita A. Gandhi, Brandy L. Bennett, Neil M. H. Graham, Gianluca Pirozzi, Neil Stahl. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016; 15(1):35–50. doi:10.1038/nrd4624
20. Licari A., Castagnoli R., Marseglia A., Olivero F., Votto M. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Paediatric Drugs.* 2020; 22(6):295–310. doi:10.1007/s40272-020-00387-2

Статья поступила 07.05.24

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.

Вирусный гепатит А у детей: ложное благополучие?

Горячева Л. Г.^{1,2}, Мирзова А. У.², Мукомолова А. Л.¹

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

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

В статье приводятся актуальные данные по состоянию проблемы гепатита А (ГА) у детей в Российской Федерации, описываются клинико-эпидемиологические особенности редких случаев тяжелого течения заболевания и патогенетические механизмы поражения печени при ГА, опосредованные клеточными иммунными реакциями. **Цель.** Выявить клинико-эпидемиологические особенности современного течения ГА и его исходов у детей Санкт-Петербурга в период 2018–2023 г. **Материалы и методы.** В исследование включено 89 детей с диагнозом ГА, находящихся на лечении в ФГБУ ДНКЦИБ России в 2018–2023 г. Представлен анализ особенностей течения заболевания у данной группы больных с использованием клинико-anamnestических, эпидемиологических, биохимических, вирусологических и инструментальных данных. **Результаты.** Анализ источников инфицирования показал высокую частоту заражения ГА в семейных очагах ($44,9 \pm 0,8\%$) и существенно реже в ДДУ и школе ($7,9 \pm 1,0\%$). Остается высокой частота заболеваемости детей с неустановленными источниками инфицирования ($47,2 \pm 0,7\%$). Треть всех случаев заболевания явились завозными из южных регионов. Большинство детей, госпитализированных в стационар, перенесли желтушный ГА ($64,0 \pm 0,6\%$), средней степени тяжести ($79,8 \pm 0,5\%$). Тяжелая степень тяжести ГА регистрировалась у 6 больных ($6,7 \pm 1,0\%$). В ходе исследования у 17 ($19,1 \pm 0,9\%$) пациентов было установлено затяжное, осложненное течение болезни, включая асцит и апластическую анемию ($12,6 \pm 2,2\%$). Выпот в брюшной полости выявился у 4 больных с тяжелой степенью тяжести и у 5 больных со средней степенью тяжести ГА. **Выводы.** В настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости ГА в Российской Федерации и Санкт-Петербурге, особенно среди школьников ($56,2\%$). Наблюдается достаточно высокая частота тяжелых ($6,7\%$) и осложненных форм ($19,1\%$) заболевания. Обращает на себя внимание рост случаев асцита и апластической анемии при ГА.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, клиника, тяжелое течение, исход, профилактика

Viral hepatitis A in children: a false prosperity?

Goryacheva L. G.^{1,2}, Mirzova A. U.², Mukomolova A. L.¹

¹Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

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

The article presents current data on the state of the issue of Hepatitis A (HA) in children in the Russian Federation and describes clinical and epidemiologic features of rare cases of severe course of the disease, as well as pathogenetic mechanisms of liver damage mediated by cell immune response.

Objective. To identify clinical and epidemiologic features of the modern course of HA and its outcomes in children of Saint Petersburg within the period of 2018–2023. **Materials and methods.** The study included 89 children diagnosed with HA, undergoing treatment at the Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases from 2018 to 2023. The analysis of disease progression in this group of patients was presented using clinical-anamnesic, epidemiologic, biochemical, virologic and instrumental data. **Results.** The analysis of infection sources showed a high frequency of HA infection within the family ($44.9 \pm 0.8\%$) and significantly less in childcare facilities and schools ($7.9 \pm 1.0\%$). The frequency of children with unidentified sources of infection remained high ($47.2 \pm 0.7\%$). One-third of all disease cases were imported from southern regions. Most hospitalized children had icteric HA ($64.0 \pm 0.6\%$) of moderate severity ($79.8 \pm 0.5\%$). Severe HA was observed in 6 patients ($6.7 \pm 1.0\%$). During the study, 17 patients ($19.1 \pm 0.9\%$) had a prolonged, complicated course of the disease, including ascites and aplastic anemia ($12.6 \pm 2.2\%$). Ascites was found in 4 patients with severe severity and in 5 patients with moderate severity of HA. **Conclusions.** Currently, there is an upward trend in the incidence of HA in the Russian Federation and Saint Petersburg, especially among schoolchildren (56.2%). A rather high frequency of severe (6.7%) and complicated forms (19.1%) of the disease is observed, and the growth of ascites and aplastic anemia cases in HA draws particular attention.

Keywords: viral hepatitis A, clinic, severe course, outcome, prevention

Для цитирования: Горячева Л.Г., Мирзова А.У., Мукомолова А.Л. Вирусный гепатит А у детей: ложное благополучие? Детские инфекции. 2024; 23(4):35-39. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-35-39

For citation: Goryacheva L.G., Mirzova A.U., Mukomolova A.L. Viral hepatitis A in children: a false prosperity? *Detskije Infektsii* = *Children's Infections*. 2024; 23(4):35-39. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-35-39

Информация об авторах:

Горячева Лариса Георгиевна (Goryacheva L.), д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; goriacheva@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7890-733X>

Мирзова Алла Умарбиевна (Mirzova A.), клинический ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; mirzovaalla476@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-9897-110X>

Мукомолова Анна Львовна (Mukomolova A.), научный сотрудник лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; amukomolova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2544-3265>

Гепатит А (ГА) продолжает оставаться одной из актуальных проблем мирового здравоохранения. Впервые термин «гепатит А» предложил в 1947 году Ф. Мак-Коллум, но лишь через 26 лет в 1973 г. этот вирус — вирус гепатита А (ВГА) был открыт С. Фейнстоном. Он относится к семейству *Picornaviridae*, не имеет оболочки и содержит одноцепочечную РНК, упакованную в белковый капсид. Установлено 7 генотипов ВГА,

однако только генотипы I—III и VII инфицируют человека и подразделяются на подтипы А и В. Наиболее распространенным является IA генотип, встречающийся во всем мире (Южной и Северной Америке, Европе, Азии и Африке). Генотип IB преобладает на Ближнем Востоке и в Южной Африке. Генотип II встречается не так часто, генотип III генотип широко циркулирует в Азии, Европе, на Мадагаскаре и в США. Генотип VII ответственен за

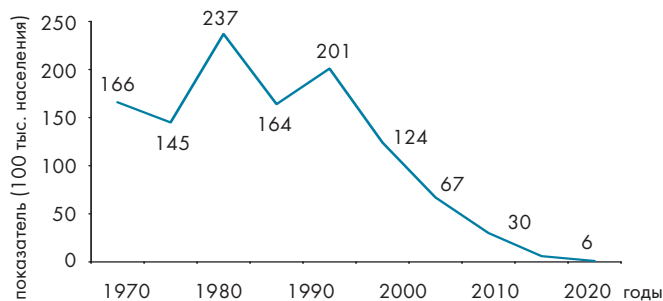


Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости ГА в Российской Федерации

Figure 1. Long-term dynamics of HA incidence in the Russian Federation

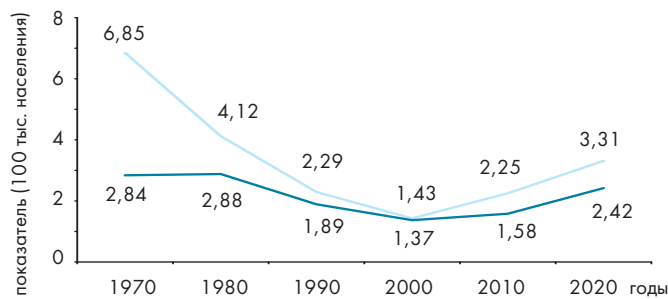


Рисунок 2. Показатель заболеваемости ГА в Российской Федерации и Санкт-Петербурге в 1970–2023 г.

Figure 2. HA incidence rate in the Russian Federation and St. Petersburg in 1970–2023

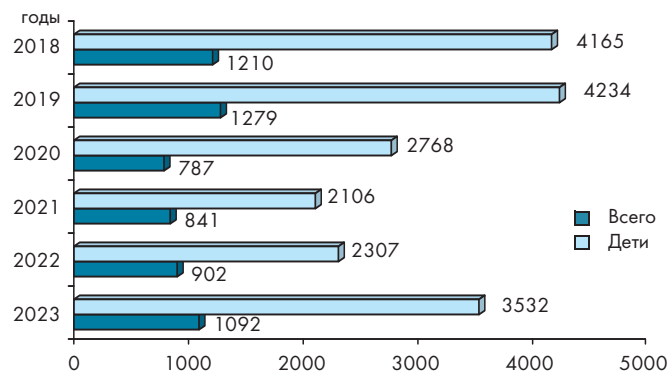


Рисунок 3. Абсолютное число больных ГА в РФ в 2018–2023 г.

Figure 3. Absolute number of HA patients in the Russian Federation in 2018–2023

два эпидемиологически связанных случая фульминантного гепатита в Сьерра-Леоне (Западная Африка). Однако среди случаев ГА, протекающих с острой печеночной недостаточностью, чаще обнаруживается IB генотип, что позволяет предположить его потенциально более высокую вирулентность [1].

Эпидемические вспышки ГА всегда связывали с активными военными действиями. Так было в XVII, XVIII, XIX веках, когда эту болезнь называли «солдатской желтухой», так было и в XX веке — в большинстве армий, участвовавших в Первой и Второй мировых войнах, эпиде-

мия ГА не имела своего завершения, да и в конце XX века в период ведения военных действий на Северном Кавказе среди военнослужащих, переносящих инфекционные заболевания, 48,2–64,8% случаев приходилось на вирусные гепатиты, среди которых лидирующим был ГА [2]. По оценкам ВОЗ, в 2016 году ГА во всем мире унес жизни 7134 человека (что составляет 0,5% общей смертности от вирусного гепатита). Самая высокая заболеваемость ГА зарегистрирована в развивающихся странах, включая Африку, Центральную и Южную Америку и Юго-восточную Азию. Вместе с тем, он встречается во многих странах мира и возникает как в виде единичных случаев, так и в виде эпидемий, которые имеют тенденцию к цикличности. Несмотря на то, что в последние 30 лет наблюдается неуклонное снижение заболеваемости, особенно в Российской Федерации (со 171,0 до 2,95 случ. на 100 тыс. нас.), в последнее десятилетие отмечались многочисленные эпидемические вспышки ГА в странах, где ранее он регистрировался редко (рис. 1).

Сегодня много говорится о половом пути передачи ГА. Так, в 15 странах Западной Европы выявлялись очаги от десятка до нескольких сотен случаев ГА и особенно часто они регистрировались в группах сексуальных меньшинств (MSM) [3]. В США с 2016 по 2022 г. в 33 штатах было зарегистрировано более 32 тыс. случаев ГА, из которых 324 завершили летальным исходом [4]. Появились новые данные о возрастном дрейфе ГА и его течении. Чаще и тяжелее стали болеть взрослые, что обусловлено высокой коморбидностью с другими заболеваниями [5]. Хотя ГА является острым, в основном бессимптомным и самоограничивающимся заболеванием, его проявления могут быть разнообразными. Он может варьировать от бессимптомной формы до фульминантной, которая встречается крайне редко.

Помимо типичных форм встречаются и осложненные, которые включают длительный холестаз и внепеченочные проявления [6]. На рост необычно тяжелых случаев ГА среди детей указывают многие исследователи [7]. В Российской Федерации ГА сохраняет свое доминирующее положение в структуре вирусных гепатитов.

На рисунке 2 приведены данные по заболеваемости ГА в Российской Федерации и Санкт-Петербурге в 2018–2023 г. (на 100 тыс. нас.).

Отмечена тенденция к снижению заболеваемости ГА в период пандемии COVID-19 (2019–2020 г. до 2,29 — 1,43 на 100 тыс. нас.). Однако в последние два года вновь наметилась отчетливая тенденция к увеличению числа больных ГА.

В возрастной структуре заболеваемости преобладают взрослые (рис. 3).

Ранее считалось, что ВГА представляет собой классический цитопатический вирус, оказывающий прямое цитопатогенное действие, следствием чего является некроз гепатоцитов. Однако в 90-е годы прошлого века эта концепция была опровергнута. Было показано, что длительная репликация ВГА в культуре клеток не сопровождается цитолизом гепатоцитов, а фульминантный ГА

характеризуется низким уровнем вирусемии. В настоящее время полагают, что поражение печени при ГА обусловлено не столько самим вирусом, сколько клеточными иммунными реакциями человека. Ранее в исследованиях, касающихся ГА, большое внимание уделялось теории отложения иммунных комплексов, однако Fleischer B. и Fleischer S. показали в своей работе, что поражение печени при ГА обусловлено не вирусным цитопатогенным эффектом, а иммунопатологической реакцией, вызванной сенсibilизированными цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ-Т) на инфицированные гепатоциты. Кроме того, их исследования указывают на обогащение CD4-8-Т-клеточных рецепторов альфа-бета-цепями отрицательными Т-лимфоцитами в месте воспаления. Предполагают, что именно эти клетки играют ведущую роль в противовирусной реакции [8].

Рост актуальности проблемы ГА среди детей в последние несколько лет определяет появление большой когорты пациентов с риском развития тяжелых и осложненных форм болезни. Поэтому на сегодняшний день особую важность приобретает ранняя диагностика ГА, вакцинопрофилактика и улучшение санитарно-гигиенических условий населения [9].

Целью исследования явилось выявление клинико-эпидемиологических особенностей современного течения ГА и его исходов у детей Санкт-Петербурга в период 2018–2023 г.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 89 детей с острым ГА, госпитализированные в ДНКЦИБ в период с 2018 по 2023 г.

Нами проведен анализ клинико-анамнестических, эпидемиологических, биохимических, вирусологических и инструментальных данных 89 детей, госпитализированных в ДНКЦИБ в период с 2018 по 2023 г. с диагнозом ГА. Диагноз был поставлен на основании: сбора анамнеза, клинических данных (желтуха, лихорадка, боли в животе, темная моча, тошнота, рвота, зуд, гепатомегалия), лабораторных методов исследования (клинический и биохимический анализ крови с анализом динамики показателей АлТ, АсТ, общего билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, ГГТ, протеинограммы, коагулограммы; серологическое обследование на маркеры вирусных гепатитов anti HAV IgM, anti HEV IgM, HBsAg, HBeAg, HBeAB, anti-HCV, RNA HCV), инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости). Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — с гладким течением ГА — 72 чел. ($80,9 \pm 0,5\%$); 2 группа с затяжным, осложненным течением — 17 чел. ($19,1 \pm 0,9\%$). В группу с осложненным течением вошли пациенты с затяжным холестатическим гепатитом, асцитом и апластической анемией.

Результаты и их обсуждение

Анализ источников инфицирования у 89 пациентов с ГА показал, что большинство детей инфицировались в семьях (40 чел. — $44,9 \pm 0,8\%$), заражение ГА в ре-

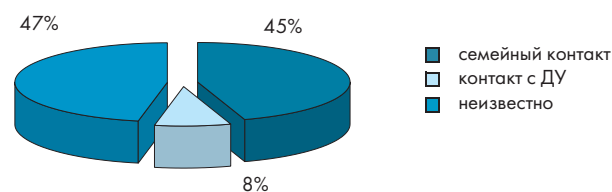


Рисунок 4. Источники инфицирования детей ГА ($n = 89$)
Figure 4. Sources of HA infection in children ($n = 89$)

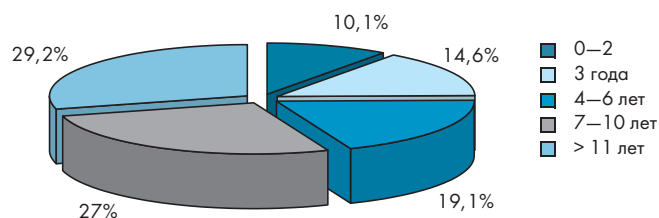


Рисунок 5. Возрастная структура больных с ГА ($n = 89$)
Figure 5. Age structure of HA patients ($n = 89$)



Рисунок 6. Частота регистрации манифестных и бессимптомных форм и степени тяжести заболевания у детей в период 2018–2023 г. (%)
Figure 6. Frequency of registration of manifest and asymptomatic forms and severity of the disease in children in the period 2018–2023 (%)

зультате контакта с больными в ДДУ, школе в последние годы происходило реже (7 чел. — $7,9 \pm 1,0\%$), однако, осталась высокой частота детей с неустановленными источниками инфицирования (42 чел. — $47,2 \pm 0,7\%$) (рис. 4).

Среди заболевших треть детей (29 чел. — $32,6 \pm 0,8\%$) в инкубационный период находились в южных регионах (Таджикистан, Турция, Узбекистан, Крым), что позволяет считать эти случаи завозными. Дети школьного возраста составили более половины — $56,2 \pm 0,7\%$ (50 чел.), младшего до 3 лет — $24,7 \pm 0,9\%$ (22 чел.), из них $10,1 \pm 1,0\%$ не посещали детские дошкольные учреждения (рис. 5).

Сезонности в выявлении заболевания ГА в период 2018–2023 г. нами не отмечено. По-прежнему, в стационар поступали дети с манифестными, в большинстве с желтушными формами заболевания — $64,0 \pm 0,6\%$ (57 чел.), безжелтушный ГА составил $33,7 \pm 0,9\%$ (30 чел.). И только 2 детей ($2,3 \pm 1,0\%$), выявленные по контакту и госпитализированные по эпидемическим по-



Рисунок 7. Динамика уровня АЛТ с осложненным и гладким течением ГА (в ед/л)

Figure 7. Dynamics of ALT levels with complicated and smooth HA (in U/L)

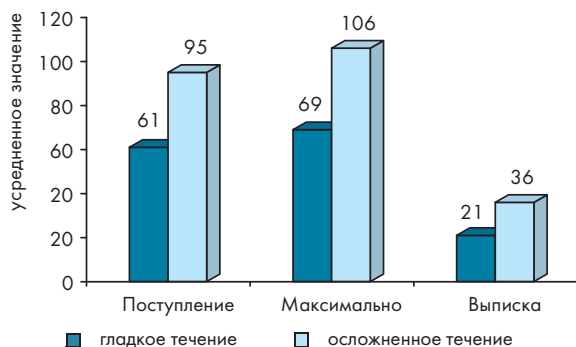


Рисунок 8. Динамика уровня билирубина с осложненным и гладким течением ГА (в мкмоль/л)

Figure 8. Dynamics of bilirubin levels with complicated and smooth HA (in μmol/L)

казаниям, были с бессимптомной иннапарантной формой болезни. По степени тяжести все больные ГА распределились соответственно: легкой формы — 12 чел. ($13,50 \pm 1,1\%$), средне-тяжелой — 71 чел. ($79,8 \pm 0,5\%$), тяжелой формы — 6 чел. ($6,7 \pm 1,0\%$). То есть, как и в предыдущие годы, преобладали больные со средней степенью тяжести болезни, но отмечалась тенденция к росту больных с тяжелой формой (рис. 6).

Дети со средней и тяжелой степенью тяжести поступали с высоким цитолизом. Высокие уровни трансаминаз отмечались на протяжении всего периода заболевания. Средние максимальные показатели АЛТ в группах больных с осложненным и гладким течением составили $2316,4 \pm 332,7$ ед/л и $1157,2 \pm 267,7$ ед/л соответственно (рис. 7). Гипербилирубинемия у пациентов с осложненным течением достигла $106,0 \pm 22,9$ мкмоль/л и $69,3 \pm 14,5$ мкмоль/л в группе с гладким течением. Однако, к моменту выписки общий билирубин в группах снизился до $36,4 \pm 7,9$ мкмоль/л и $21,5 \pm 4,7$ мкмоль/л (рис. 8). Нормализация пигментного обмена в группе с гладким течением регистрировалась у большинства больных — у 53 ($73,6 \pm 0,69\%$) пациентов, а в группе с осложненным течением в 2 раза реже — у 6 ($35,3 \pm 1,9\%$) пациентов. Динамика АЛТ в обеих группах была значимой, но также в группе с гладким течением

средние показатели АЛТ были существенно ниже, чем в группе с осложненным течением ($181,3 \pm 12,3$ ед/л; $320,4 \pm 58,9$, $p < 0,05$) (рис. 7). Однако частота же больных с минимальной гиперферментемией ($1-1,5$ нормы) при выписке в этих группах существенно не различалась. Так, в группах с гладким и осложненным течением минимальный уровень АЛТ регистрировался в $31,9 \pm 1,0\%$ и $35,3 \pm 1,9\%$ случаев, а АСТ в $59,7 \pm 0,8\%$ и $64,7 \pm 1,4\%$ случаев, соответственно ($p > 0,05$).

У всех 89 больных ГА завершился выздоровлением. Однако у 4 детей ($4,5 \pm 1,0\%$), переносящих желтушную цитолитическую форму с холестатическим компонентом болезнь имела затяжное течение (более 3 мес.), осложнившееся у 2 развитием аплазии кроветворения (2-х и 3-х ростковой), потребовавшей лечения в гематологическом стационаре. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку ГА является предотвратимым заболеванием.

Наиболее частым осложнением в нашем исследовании был асцит. Считается, что асцит возникает из-за венозной или лимфатической обструкции при поражении печени или снижения онкотического давления из-за гипоальбуминемии во время болезни [10, 11]. Это осложнение выявилось у 4 больных с тяжелой формой болезни, у которых имело место кратковременное минимальное снижение альбумина до $30-32$ г/л, фибриногена до $1,8-1,9$ г/л и повышение МНО до $1,2$ (т.е. имели место начальные признаки острой печеночной недостаточности), а также у 5 больных со средней степенью тяжести без гипоальбуминемии и гипофибриногенемии.

По результатам УЗИ исследования, асцитическая жидкость в большинстве случаев обнаруживалась в малом тазу ($54,1 \pm 2,2\%$) и брюшной полости ($45,9 \pm 2,4\%$) и появлялась уже на 1–2 день госпитализации у всех пациентов с осложненным течением ГА.

Холестатическая фаза ГА со стойко повышенным билирубином отмечалась у 2 больных. Холестаз может быть обусловлен воспалительной реакцией цитокинов [12]. TNF-alpha и IL-1 ингибируют MRP2, который является одним из белков, играющих роль в экскреции билирубина.

Выводы

■ Снижение показателей заболеваемости ГА в мире создает ложное представление об эпидемиологическом благополучии. Отмечается тенденция к росту заболеваемости в Российской Федерации и Санкт-Петербурге без снижения частоты развития тяжелых и осложненных форм болезни.

■ В возрастной структуре больных ГА преобладают дети школьного возраста — $56,2 \pm 0,7\%$.

■ В ходе данного исследования установлено, что частота осложненного течения ГА составила $19,1 \pm 0,9\%$, включая такие серьезные осложнения, как асцит и апластическую анемию $12,6 \pm 2,2\%$.

■ Полученные нами данные подтверждают необходимость включения в Национальный календарь профилактических прививок плановую иммунизацию детей против ГА.

Список литературы:

1. Lee G.Y. et al. Genotyping and Molecular Diagnosis of Hepatitis A Virus in Human Clinical Samples Using Multiplex PCR-Based Next-Generation Sequencing. *Microorganisms*. 2022; 10(1):100.
2. Жданов К.В., Захаренко С.М., Коваленко А.Н. Оказание медицинской помощи инфекционным больным на догоспитальном этапе. Военно-медицинский журнал. 2013; 334(1):39–43.
3. Zucman D. et al. How to face the outbreak of viral hepatitis A in men who have sex with men in France without vaccines? *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65(6):1053–1054.
4. Nelson N.P. et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recommendations and Reports*. 2020; 69(5):1.
5. Михайлов М.И., Кюрегян К.К. Современная стратегия контроля вирусного гепатита А в Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021; 2:190–197.
6. Инфекционные болезни: учебник для курсантов (слушателей) и студентов специалитета. Под ред. К.В. Жданова. СПб.: ВМедА, 2023:266–276.
7. Алишеров А.Ш. и др. Клиническая и эпидемиологическая характеристика гепатита А у детей, осложнившихся асцитом. Здравоохранение Кыргызстана. 2021; 4:105–110.
8. Gürkan F. Ascites and pleural effusion accompanying hepatitis A infection in a child. *Clinical Microbiology and Infection*. 2000; 6(5):286–287.
9. Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Козлов К.В. Противодействие инфекциям в эпоху современных угроз. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017; 6(23):85–91.
10. Kamath S.R. et al. Profile of viral hepatitis A in Chennai. *Indian Pediatrics*. 2009; 46(7):642–3.
11. Kurt A. et al. Pleural effusion associated with hepatitis A. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2008; 2(1):25–26.
12. Yoon E.L. et al. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. *The Korean Journal of Hepatology*. 2010; 16(3):329.

References:

1. Lee G.Y. et al. Genotyping and Molecular Diagnosis of Hepatitis A Virus in Human Clinical Samples Using Multiplex PCR-Based Next-Generation Sequencing. *Microorganisms*. 2022; 10(1):100.
2. Zhdanov K.V., Zakharchenko S.M., Kovalenko A.N. Providing medical care to infectious patients at the prehospital stage. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal=Military Medical Journal*. 2013; 334(1):39–43. (In Russ.)
3. Zucman D. et al. How to face the outbreak of viral hepatitis A in men who have sex with men in France without vaccines? *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65(6):1053–1054.
4. Nelson N.P. et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recommendations and Reports*. 2020; 69(5):1.
5. Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K. Modern strategy for the control of viral hepatitis A in the Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii=Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021; 2:190–197. (In Russ.)
6. Infectious diseases: a textbook for cadets (listeners) and students of the specialty. Ed. by KV Zhdanov. SPb: VMedA, 2023:266–276. (In Russ.)
7. Alisherova A.Sh. et al. Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis A in children complicated by ascites. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana=Healthcare of Kyrgyzstan*. 2021; 4:105–110.7. (In Russ.)
8. Gürkan F. Ascites and pleural effusion accompanying hepatitis A infection in a child. *Clinical Microbiology and Infection*. 2000; 6(5):286–287.
9. Zhdanov K.V., Zakharchenko S.M., Lvov N.I., Kozlov K.V. Counteracting infections in the era of modern threats. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye=Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017; 6(23):85–91. (In Russ.)
10. Kamath S.R. et al. Profile of viral hepatitis A in Chennai. *Indian Pediatrics*. 2009; 46(7):642–3.
11. Kurt A. et al. Pleural effusion associated with hepatitis A. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2008; 2(1):25–26.
12. Yoon E.L. et al. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. *The Korean Journal of Hepatology*. 2010; 16(3):329.

Статья поступила 14.05.24

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



Результаты мониторинга вероятных случаев острого тяжелого гепатита неясной этиологии у детей в городе Москве в 2022 году

Сайфуллин М. А.¹, Мазанкова Л. Н.², Ртищев А. Ю.¹, Абрамова Е. Н.³, Антипят Н. А.³, Зверева Н. Н.¹, Иванова О. А.³, Коликова М. А.¹, Рахалина А. А.⁴, Румянцев К. К.³, Самков А. А.³, Тюрин И. Н.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет), Москва

²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

⁴ГБУЗ Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

Весной 2022 г. в Европе было отмечено необычное увеличение количества случаев тяжелого острого гепатита неясной этиологии (ТОГНЭ). В качестве неотложных ответных мер Всемирная организация здравоохранения рекомендовала провести активную работу по выявлению таких заболевших на международном уровне. С целью мониторинга ТОГНЭ в г. Москве пациенты с подозрением на гепатит направлялись в инфекционную клиническую больницу №1. **Цель:** изучение структуры заболеваний, соответствующих критериям вероятного случая ТОГНЭ у детей в 2022 году. **Материалы и методы:** проведен анализ медицинских карт детей, госпитализированных с диагнозом «гепатит» с 1 мая по 31 декабря 2022 г. с оценкой эпидемиологических данных (возраст, пол, парентеральные манипуляции, контакты с больными, выезды за рубеж), клинических (лихорадка, желтуха и т.п.) и лабораторных показателей. **Результаты:** проанализировано 164 завершённых случая у детей в возрасте от 5 месяцев до 17 лет. Критериям вероятного ТОГНЭ соответствовало 36 детей. Возрастная медиана в данной группе составила 7 лет [2,25; 11], больше половины составили девочки (21 (58,3%). Неинфекционный генез установлен у 15 (41,6%). Инфекционное заболевание верифицировано у 11 (30,5%), из них аденовирусная инфекция выявлена у 2 детей. У 9 (25%) детей этиология гепатита не установлена. **Заключение.** К значимому повышению печеночных трансаминаз среди госпитализированных детей приводят как инфекционные, так и неинфекционные заболевания. Большинство острых гепатитов с неуточненной этиологией протекали по типу острого инфекционного заболевания и завершились выздоровлением. Роль аденовирусов в развитии тяжелых гепатитов у детей в нашем исследовании не подтверждена.

Ключевые слова: дети, гепатит, вирусный, неясной этиологии, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, аденовирус, COVID-19, инфекции, токсический гепатит

Results of monitoring probable cases of acute severe hepatitis of unknown etiology in children in Moscow in 2022

Sayfullin M. A.¹, Mazankova L. N.², Rtischev A. Yu.¹, Abramova E. N.³, Antypat N. A.³, Zvereva N. N.¹, Ivanova O. A.³, Kolikova M. A.¹, Rakhalina A. A.⁴, Rummyantseva K. K.³, Samkov A. A.³, Tyurin I. N.^{1,3}

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

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

³Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

⁴Morozov Children's Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

In the spring 2022, the number of cases of severe acute hepatitis of unknown etiology was unusual increased in Europe. As an immediate response, the World health organization recommended active efforts to identify such cases at the international level. For monitoring of acute hepatitis in Moscow, patients with suspected liver disease were sent to Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1. **The goal:** study of the structure of diseases occurring with liver damage in children hospitalized in 2022. **Materials and methods:** analysis of medical records of children hospitalized with a diagnosis of hepatitis from May 1 to December 31, 2022. Epidemiological data (age, gender, parenteral manipulations, contacts with patients, travel abroad), clinical (fever, jaundice, etc.), laboratory parameters were assessed. **Results:** A total of 164 completed cases of hepatitis in children aged 5 months to 17 years were analyzed. 36 children met the criteria for probable severe acute hepatitis of unknown etiology. Age median was 7 years [2.25; 11]. Girls made up more than half (21 (58.3%). Non-infectious genesis was established in 15 (41.6%). The infectious disease was verified in 11 (30.5%), of which adenoviral infection was detected in 2 children. In 9 (25%) children the etiology of hepatitis was not established. **Conclusion.** Various infectious and non-infectious diseases among hospitalized children lead to a significant increase in liver transaminases. Most acute hepatitis with unspecified etiology proceeded as an acute infectious disease and ended in recovery. The role of adenoviruses in the development of severe hepatitis in children was not confirmed in our study.

Keywords: children, hepatitis, viral, unknown etiology, alanine aminotransferase, aspartate transaminase, adenovirus, COVID-19, infections, toxic hepatitis

Для цитирования: Сайфуллин М.А., Мазанкова Л.Н., Ртищев А.Ю., Абрамова Е.Н., Антипят Н.А., Зверева Н.Н., Иванова О.А., Коликова М.А., Рахалина А.А., Румянцев К.К., Самков А.А., Тюрин И.Н. Результаты мониторинга вероятных случаев острого тяжелого гепатита неясной этиологии у детей в городе Москве в 2022 году. Детские инфекции. 2024; 23(4):40-45. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-40-45

For citation: Sayfullin M.A., Mazankova L.N., Rtischev A.Yu., Abramova E.N., Antypat N.A., Zvereva N.N., Ivanova O.A., Kolikova M.A., Rakhalina A.A., Rummyantseva K.K., Samkov A.A., Tyurin I.N. Results of monitoring probable cases of acute severe hepatitis of unknown etiology in children in Moscow in 2022. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):40-45. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-40-45

Информация об авторах:

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

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

Ртищев Алексей Юрьевич (Ritshev A.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова; rtishchev@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1456-8073>

Абрамова Елена Николаевна (Abramova E.), зав. отделением ИКБ №1; elenaabramova72@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-6138-1739>

Антип Наталья Александровна (Antipyat N.), заместитель главного врача ИКБ №1; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>

Зверева Надежда Николаевна (Zvereva N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

nadezhda_zvereva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>

Иванова Ольга Александровна (Ivanova O.), зав. отделением ИКБ №1; olga.mart.safonova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-7262-7791>

Коликова Мария Александровна (Kolikova M.), клинический ординатор РНИМУ им. Н.И. Пирогова; maria.kolikova-mari@yandex.ru;

<https://orcid.org/0009-0007-5861-6210>

Рахалина Антонина Анатольевна (Rakhalina A.), врач-педиатр, Морозовская детская клиническая больница; antoinette_2020@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3263-5145>

Румянцева Кира Константиновна (Rumyantseva K.), врач-педиатр ИКБ №1; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0009-0001-3813-6195>

Самков Алексей Александрович (Samkov A.), зам. главного врача ИКБ №1; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0365-3096>

Тюрин Игорь Николаевич (Tyurin I.), д.м.н., главный врач ИКБ №1; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

В апреле 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была проинформирована о регистрации неожиданно резкого увеличения числа случаев тяжелого острого гепатита неясной этиологии (ТОГНЭ) среди детей младше 10 лет на территории Соединенного Королевства. В качестве неотложных ответных мер было рекомендовано провести активную работу по выявлению таких заболевших на международном уровне [1]. Агентством санитарно-эпидемиологической безопасности Соединенного Королевства (UKHSA) были предложены рабочие определения случаев [2], которые в последующем были пересмотрены и в последней редакции определенными ВОЗ и Европейским центром контроля заболеваемости (ECDC) в качестве критериев [3]:

■ Вероятные случаи. Пациенты в возрасте 16 лет и младше, с проявлениями острого гепатита (не вызванного вирусами гепатита А–Е) и уровнями АСТ или АЛТ выше 500 МЕ/л после 1 октября 2021 г.

■ Эпидемиологически связанные случаи. Пациенты любого возраста с проявлениями острого гепатита (не вызванного вирусами гепатита А–Е), которые после 1 октября 2021 г. имели тесный контакт с пациентом, отнесенным к вероятному случаю.

На фоне активации глобального эпидемиологического надзора к 8 июля 2022 г. из 35 стран мира были получены оповещения о 1010 вероятных случаях ТОГНЭ, соответствующих определению ВОЗ, у 22 детей наступил летальный исход. При этом почти половина (48%) всех сообщений приходилась на страны Европейского региона ВОЗ, где основная доля заболевших по-прежнему выявлялась в Соединенном Королевстве. На территории США к этому времени ТОГНЭ был диагностирован у 334 детей (33% от общего количества случаев) [4]. Параллельно с этим Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) совместно с Европейским региональным бюро ВОЗ (ЕРБ ВОЗ) производил сбор информации из стран Европейского региона ВОЗ через Европейскую систему эпиднадзора (TESSy). В итоге на 24 ноября 2022 г. была получена информация о 572 случаях ТОГНЭ из 22 стран Региона. Динамика поступления сообщений показала, что с июня 2022 г. стала наблюдаться отчетливая тенденция к снижению числа сообщений о ТОГНЭ в мире. В Европе количество заболевших резко возросло, начиная с 12-й недели года и оставалось стабильно высоким лишь до 18 недели включительно. Основываясь на последующих стабильных тенденциях и низкой заболеваемости, в конце 2022 г. ECDC и ЕРБ ВОЗ приняли решение прекратить рутинную регистрацию случаев заболевания в системе TESSy [5].

С момента выявления первых пациентов определение этиологии этого заболевания стало приоритетной задачей

для организации медицинских и противоэпидемических мер [1]. ВОЗ и ECDC предложили временные руководства по лабораторному тестированию на ТОГНЭ у детей [6, 7]. Вместе с тем, было отмечено, что существуют значительные проблемы в выявлении причин наблюдаемого увеличения числа случаев ТОГНЭ, является ли это истинным увеличением или частично следствием ослабления ранее введенных пандемических ограничений [8]. 11 июля 2022 г. ВОЗ запустила глобальное онлайн-обследование с целью оценки заболеваемости ТОГНЭ в 2022 г. по сравнению с предыдущими пятью годами [4]. Опираясь на результаты лабораторных исследований, одна из основных гипотез была основана на потенциальной роли аденовируса и/или SARS-CoV-2 в патогенезе ТОГНЭ. В расследовании UKHSA был применен метагеномный анализ, выявивший в некоторых биологических образцах аденоассоциированный вирус 2 (AAV2) и аденовирус 41F, а появлению и росту случаев ТОГНЭ у детей в Англии предшествовали вспышки заболеваемости как COVID-19, так и аденовирусной инфекцией, причем преимущественно среди детей младше 5 лет [9]. С учетом этого была выдвинута гипотеза о том, что механизм развития ТОГНЭ может иметь иммуноопосредованный характер (суперантиген-опосредованное гепатоцеллюлярное повреждение) в ответ на инфицирование аденовирусом 41F и одновременную персистенцию вируса SARS-CoV-2 в кишечнике [10, 11]. Последующие работы связывали ТОГНЭ с AAV2. В трех исследованиях AAV2 был обнаружен в 81–96% образцов от пострадавших детей. У некоторых пациентов выявлялась ко-инфекция с аденовирусами человека и вирусом герпеса человека 6, что означает, что эти вирусы-помощники могли способствовать репликации AAV2 и, таким образом, повреждению гепатоцитов [12, 13, 14]. По результатам дополнительных исследований UKHSA также не исключена роль пестицидов и других пищевых токсинов, таких как микотоксины (наряду с вирусным возбудителем), в развитии ТОГНЭ у детей [15].

Сразу после получения информации от ВОЗ на территории Российской Федерации был усилен контроль за регистрацией и полнотой расшифровки случаев острых гепатитов у детей*. Ретроспективно был описан случай обнаружения ДНК аденовируса у ребенка с тяжелым острым гепатитом, диагностированным в октябре 2021 г., потребовавший трансплантации печени. На момент госпитализации аденовирус был расценен как случайная находка [16]. В городе Москве по данным системы АИС «ОРУИБ», с 1

* Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 11.05.2022 г. №02/9865-2022-32 «О регистрации случаев острого гепатита неясной этиологии среди детей»

октября 2021 г. по 30 апреля 2022 г. среди детей до 16 лет было зарегистрировано 20 случаев гепатитов неясной этиологии, из которых семь — в апреле 2022 г.

Цель исследования: определение структуры заболеваний у детей, госпитализированных по программе мониторинга тяжелых острых гепатитов неясной этиологии.

Материалы и методы исследования

В соответствии с рекомендациями Управления Роспотребнадзора по городу Москве был разработан план по маршрутизации и обследованию детей, отвечающих рабочему определению случая ТОГНЭ. На основании Письма Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) от 18.05.2022 г. № 21-18-41344/22 всем детям с симптомами острого гепатита (обесцвечивание мочи и/или кала, желтуха, зуд, артралгия/миалгия, лихорадка, тошнота, рвота или боль в животе, вялость и/или потеря аппетита, гепатомегалия) госпитализация осуществлялась только в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ» (ИКБ №1). Дополнительно, всем детям с клиническими признаками острого гастроэнтерита, независимо от тяжести, при поступлении в какой-либо стационар г. Москвы проводилось биохимическое исследование крови для определения уровня трансаминаз. При выявлении повышения трансаминаз ≥ 500 ЕД/л также осуществлялся перевод в ИКБ №1.

При госпитализации в ИКБ №1, помимо обследования на вирусные гепатиты А, В, С, Е, всем детям проводилось иммунохимическое и молекулярно-биологическое (ПЦР) обследование на вирусы Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека (ВГЧ) 1, 2 и 6 типов, бактериологическое и ПЦР исследования на сальмонеллы, иерсинии, шигеллы, кампилобактер, ротавирус, норовирус, ПЦР исследование носоглоточных смывов на респираторные вирусы, в т.ч. грипп, аденовирус. Обследование на SARS-CoV-2 проводилось методом ПЦР или иммунохроматографическим тестом. Всем детям, согласно санитарному законодательству*, проводилось паразитологическое исследование кала. По показаниям проводились дополнительные методы этиологической диагностики. Всем детям проводилась визуализация гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы, селезенки и внутрибрюшных лимфоузлов ультразвуковым методом (УЗИ). При идентификации возбудителя при типичной для него клинической картине программа обследования прекращалась. При исключении инфекционной патологии дети переводились в многопрофильные стационары г. Москвы (преимущественно в ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница ДЗМ» (МДГКБ). Результаты анализа последующих случаев острых гепатитов у детей, госпитализированных в городе Москве в течение 2022 г., представлены в настоящей работе.

Дизайн исследования: сплошное ретроспективное описательное исследование. Объект наблюдения: медицинские карты, выписные эпикризы, результаты лабораторного обследования пациентов, госпитализированных в ИКБ №1. Расчет необходимой выборки не проводился в связи с отсутствием необходимости.

* Санитарные правила и нормы СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»

Критерии включения в исследование: возраст до 18 лет; госпитализация в ИКБ №1 в период с 1 мая по 31 декабря 2022 года; направляющий диагноз «гепатит» и/или с выявленным повышением активности печеночных трансаминаз.

Критерии исключения: несоответствие критериям вероятного случая ТОГНЭ [3]; незавершенное обследование (выписка из стационара по требованию пациента или его законных представителей).

Критериям включения соответствовали 184 медицинских карты. Трое детей были госпитализированы дважды, ввиду чего их карты при статистической обработке были объединены в единый лист наблюдения. Были исключены 17 карт детей, выписанных по требованию родителей и 128 медицинских карт детей, не соответствующих определению вероятного случая ТОГНЭ: у 57 (34,7%) был диагностирован острый вирусный гепатит, у 71 (43,3%) — активность трансаминаз была менее 500 ЕД/л. Таким образом, окончательным объектом исследования стали 36 (21,9%) карт детей, госпитализированных с подозрением на гепатит и соответствующих критериям вероятного случая ТОГНЭ.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ MS Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 26.0. Для расчета количественных показателей оценку распределения проводили при помощи критериев Шапиро-Уилка. При отсутствии нормального распределения в выборке рассчитывалась медиана и интерквартильные размахи. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (в группах с количеством наблюдений менее 10 доли не рассчитывались). Для долей качественных показателей рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ) для долей на основе bootstrap. Проверку гипотезы о значимости различий между независимыми выборками осуществляли при помощи критериев χ^2 Пирсона — для оценки качественных бинарных характеристик, U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Согласие на обработку персональных данных было дано всеми пациентами или их официальными представителями при госпитализации в стационар. Исследование ретроспективное и дополнительных манипуляций, связанных с проведенным исследованием пациентам, не проводилось. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №231 от 28.08.2023 г.).

Ограничения исследования. В связи с тем, что часть пациентов была госпитализирована не в первые дни от начала заболевания, информативность прямых методов этиологической диагностики могла снизиться. Идентификация аденовирусов проводилась только в образцах из верхних дыхательных путей, кровь и другие образцы не изучались.

Результаты и их обсуждение

Задачи исследования: дать общую характеристику пациентов, соответствующую определению «вероятный ТОГНЭ» (возраст, структуру установленных диагнозов, гендерные различия, сезонность, выезд за пределы России, парентеральные манипуляции сроки заболевания, сроки госпитализации).

Общая характеристика пациентов. Возраст пациентов составил от 5 месяцев до 17 лет включительно, медиана возраста — 7 лет [2,25; 11]; 21 (58,3% ДИ 42,1—74,3%) —

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика детей с выявленной ДНК аденовируса
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of children with detected adenovirus DNA

Показатель	Девочка, 1 г. 4 мес.	Мальчик 2 г. 4 мес.
День болезни при госпитализации	22	2
Клиническая картина	Три эпизода лихорадки с 18—22.10, с 28—30.10 экзантема; 7—9.11 храпящее дыхание	Рвота, водянистая диарея на фоне нормальной температуры тела
АЛТ макс ЕД/л	305	682
АСТ макс ЕД/л	1242	1256
Желтуха	Нет	Нет
Гепатомегалия	Да	Да
Спленомегалия	Да	Нет
Лимфаденопатия	Шейная лимфаденопатия	Мезаденит
Анти SARS-CoV-2 IgG (КП = 10)	17,6	70,9
Дополнительные факторы	ДНК ВГЧ-6 в крови 60 копий/мл	РНК ротавируса гр. А в кале; ДНК ВГЧ-6 в крови 120 копий/мл

девочки, 15 (41,7% ДИ 25,7—57,9%) — мальчики. Сроки от начала заболевания на момент госпитализации составили от 1 до 88 дней, медиана — 9 дней [3; 15,75]. Из других детских стационаров были переведены 24 (66,7% детей), из дома госпитализированы 12 (33,3%) (1 самообращение, 5 — по направлению поликлиники и 6 по вызову скорой медицинской помощи). Дети госпитализировались во все месяцы исследуемого периода, 22 ребенка (61,1%) — в осенне-зимний период. За пределы РФ в течение 3 месяцев до заболевания выезжали 5 (13,9%) детей.

Активность АЛТ составила 74—3780 ЕД/л, медиана = 819 [531,25; 1600,25], АСТ 83—2450 ЕД/л, медиана = 646 [360,25; 1499,25]. Ни в одном случае РНК /антген SARS-CoV-2 не были обнаружены.

В исследуемой группе 19 (52,7%) были выписаны домой из ИКБ №1, 15 (41,6%) — переведены в МДГКБ, 2 (5,5%) — в другие стационары г. Москвы.

Структура и клинические особенности заболеваний. В структуре вероятных случаев ТОГНЭ из 36 детей у одного ребенка гепатит исключен, диагностирован синдром рабдомиолиза на фоне гриппа (значительное повышение АСТ, креатинфосфокиназы). У 15 детей (41,7%, ДИ 25—57,6%) установлен неинфекционный генез гепатита (аутоиммунный гепатит — 9 детей, вторичное поражение печени на фоне холестаза, вызванным пороками развития желчевыводящих путей — 4, по одному — синдром Даббина-Джонсона и токсический гепатит на фоне полихимиотерапии).

У 11 детей (30,6%, ДИ 16,2—46,5%) диагностированы инфекционные заболевания: инфекционный мононуклеоз — 5 детей, аденовирусная инфекция — 2 случая, ротавирусный гастроэнтерит — 2 и по одному — кишечный иерсиниоз и норовирусная инфекция. Обнаружение ДНК аденовируса представило особый интерес в связи с рассмотрением аденовируса в качестве возможного триггера ТОГНЭ (табл. 1).

Гепатиты неясной этиологии. У 9 (25%, ДИ 11,4—40,7%) детей при проведенном обследовании генез гепатита за время медицинского наблюдения продолжительностью от 5 до 70 дней установить не удалось. Возрастных, гендерных различий, активности АЛТ и АСТ в сравнении с

детьми с установленной причиной гепатита мы не выявили. Прямой контакт с инфекционными больными имел 1 ребенок (острая кишечная инфекция). У троих имелись хронические соматические заболевания, из которых наиболее значимым была криптогенная эпилепсия, в связи с чем было невозможно исключить токсический эффект на фоне приема антиконвульсантов. Парентеральный анамнез в течение 6 предшествующих месяцев был установлен у 3 детей. Еще у троих детей заболевание развилось на фоне приема препаратов (поливитамин — 2, вальпроевая кислота — 1), но убедительно связь с приемом препаратов не была установлена. У 7 детей заболевание протекало остро, сопровождалось другими симптомами инфекционного заболевания: у 4 — с повышением температуры тела, у 3 — катаральный синдром, у 4 — диарея/рвота и завершилось выздоровлением (купирование клинических симптомов, регресс биохимических изменений). Двое детей были госпитализированы после выявления гиперферментемии при плановом обследовании. Один ребенок продолжает наблюдение с диагнозом «гепатит неясной этиологии», наблюдение за одним ребенком было прервано по причине потери связи. Клиническая характеристика пациентов с гепатитами неясной этиологии приведена в таблице 2.

Проведенный анализ показал, что среди детей, госпитализированных с подозрением на острый гепатит, критериям вероятного случая ТОГНЭ соответствовали 36 (21,9%) детей, из которых инфекционное заболевание было верифицировано только у одиннадцати. Повреждение печени при инфекционных заболеваниях наиболее часто было вызвано гамма- и бета-герпесвирусами, а также иерсиниями. Повышение трансаминаз при вирусных кишечных инфекциях не является типичным признаком для данной группы заболеваний, но встречается регулярно и описано в литературе [17]. Так как практически все этиологически верифицированные заболевания протекали с лихорадкой и требовали назначения лекарственной терапии, исключить лекарственного влияния на функциональное состояние печени у наших пациентов также невозможно.

Ввиду прошедшей волны ТОГНЭ в Западной Европе, отдельного обсуждения требуют дети с выявленной ДНК аденовируса. Аденовирусная инфекция была подтверждена

Таблица 2. Клинико-эпидемиологическая характеристика детей с гепатитами неясной этиологии ($n = 9$)

Table 2. Clinical and epidemiological characteristics of children with hepatitis of unknown etiology ($n = 9$)

Признак		Количество пациентов
Женский пол		7
Хронические заболевания		3
Прием медикаментов на момент начала заболевания		3
Контакты с инфекционными больными		1
Возможная связь с пищей		1
Выезд за границу		3
Парентеральные манипуляции за 6 мес.		3
Лихорадка	всего	4
	< 38,1 °C	2
	> 38,1 °C	2
Гепатомегалия		7
Анорексия		4
Катаральный синдром		4
Боль в животе		3
Тошнота/рвота		3
Диарея		3
Желтуха		5
Экзантема		1
Спленомегалия		1
Мезентериальная лимфаденопатия		1
Артрит/артралгии		1
Концентрация общего билирубина	до 20 мкмоль/л	4
	21–85 мкмоль/л	4
	выше 85 мкмоль/л	1 (124 мкмоль/л)
Активность АЛТ	500–1000 ЕД/л	7
	больше 1000 ЕД/л	2
Активность АСТ	До 500 ЕД/л	1
	500–1000 ЕД/л	5
	больше 1000 ЕД/л	3

только у двоих детей с выявлением ДНК аденовируса только в верхних дыхательных путях, не имела тяжелого течения и закончилась выздоровлением. Оба ребенка соответствовали критериям ВОЗ. У обоих детей коэффициент де Ритиса был значительно больше единицы, и в обоих случаях обнаружена ДНК ВГЧ-6, в связи с чем невозможно утверж-

дать об аденовирусе как о первичной или ведущей причине развития гепатита. Кроме того, по данным еженедельно публикуемого мониторинга Федерального центра по гриппу*, доля аденовирусов в структуре ОРВИ в течение эпидемического сезона 2021/2022 была незначительной, в отличие от ряда западноевропейских стран и Великобритании [9].

Статистические данные о частоте гепатитов с неустановленной этиологией в открытом доступе представлены ограничено. По данным Института эпидемиологии и микробиологии имени Л. Пастера (г. Санкт-Петербург), доля острых вирусных гепатитов неустановленной этиологии в 2013–2015 г. составляла 2–3%, а за следующие 2 года – 2% от всех острых гепатитов [18]. В нашем исследовании этиология поражения печени не установлена у 9 человек (25%), однако у двух детей имело место не острое, а постепенное начало, само же заболевание имело затяжной характер течения. По всей видимости, большая часть острых гепатитов неясной этиологии представляла собой реактивные изменения со стороны печени на фоне неverified доступными методами инфекционных болезней (чаще всего острых кишечных инфекций), имела доброкачественное течение и не требовала дополнительной терапии.

Проведенное исследование показало широкий спектр возможных причин повышения активности трансаминаз, как общеизвестных, так и не считающихся специфическими в развитии синдрома цитолиза, в связи с чем наблюдение за такими детьми необходимо проводить мультидисциплинарно – с участием различных специалистов.

Выводы

■ В структуре госпитализированных детей пациенты, соответствующие критериям вероятного случая ТОГНЭ, составили 21,9%, из них в 44,4% случаях инфекционная причина заболевания была исключена.

■ Ни у одного из госпитализированных детей не обнаружена взаимосвязь с COVID-19.

■ Аденовирусная инфекция путем выявления ДНК возбудителя в носоглоточных смывах была диагностирована только у двух детей, также инфицированных ВГЧ-6.

■ При наблюдении не установлено ни одного случая fulminantного гепатита.

■ У 9 госпитализированных детей этиологическую причину гепатита установить достоверно не удалось, у 7 из них заболевание протекало остро и закончилось выздоровлением, у двоих имело место затяжное течение.

* https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/

Список литературы:

1. WHO. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. 15.04.2022 Он-лайн доступ <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland> от 18.12.2023:
2. UK Health Security Agency Guidance; Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. 8.04.2022 Он-лайн доступ <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children> от 18.12.2023

References:

1. WHO. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. 15.04.2022 Available at <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland> from 18.12.2023:
2. UK Health Security Agency Guidance; Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. 8.04.2022 Available at <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children> от 18.12.2023

3. WHO. Disease Outbreak News; Multi-Country — Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. 23.04.2022 Он-лайн доступ <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376> от 18.12.2023
4. WHO. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology in children — Multi-country. 12.07.2022 Он-лайн доступ: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400> от 18.12.2023
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Hepatitis of Unknown Aetiology in Children, Joint Epidemiological overview, 25 November, 2022. Он-лайн доступ: <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/> от 18.12.2023
6. WHO. Laboratory testing for severe acute hepatitis of unknown aetiology in children: interim guidance 17.06.2022 Он-лайн доступ <https://www.who.int/publications/i/item/who-unhhep-laboratory-2022.1> от 18.12.2023
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. 25.05.2022 Он-лайн доступ: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-diagnostic-testing-cases-severe-acute-hepatitis-unknown-aetiology> от 18.12.2023
8. Khader S, Foster I, Dagens A, Norton A, Sigfrid L. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children—what is known? *BMC Med.* 2022; 20(1):280. doi:10.1186/s12916-022-02471-5
9. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing 3; 19 May 2022. Он-лайн доступ: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf от 18.12.2023
10. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(7):594–595. doi:10.1016/S2468-1253(22)00166-2
11. Gao Y, Wang L, Wang L, Lu F. Severe acute hepatitis in children with unknown aetiology, etiology analysis and the next action. *Viral Sin.* 2022; 37(5):778–782. doi:10.1016/j.virs.2022.07.004
12. Ho A., Orton R., Tayler R., Asamaphan P., et al. Thomson Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A–E hepatitis. *Nature.* 2023; 617:555–563. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>
13. Morfopoulou S., Buddle S., Enrique O., Montaguth T., et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature.* 2023; 617:564–573. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w>
14. Servellita V., Gonzalez A.S., Lamson D.M., Foresythe A., et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature.* 2023; 617:574–580. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>
15. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England (2022): exposures from food, drink, and water sources. Final report of the IMT; 5 October 2022. Он-лайн доступ: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1158183/AHUA-EEI.pdf от 18.12.2023
16. Грешнякова В.А., Бехтерева М.К., Горячева Л.Г., Карев В.Е., Комарова А.М., Конев А.И., Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Середняков К.В. Случай тяжелого течения острого гепатита неясной этиологии, потребовавшего трансплантации печени, у ребенка с аденовирусной инфекцией. *Журнал инфектологии.* 2022; 14(2):161–170. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-162-171>
17. Akelma, A. Z., Kütükoğlu, I., Köksal, T., Çizmeci, M. N., Kanburoğlu, M. K., Çatal, F., Namuslu, M. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: Seven years' experience. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45(5):362–367. doi:10.3109/00365548.2012.740573
18. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор, выпуск 11, под редакцией В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018:112.
3. WHO. Disease Outbreak News; Multi-Country — Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. 23.04.2022 Available at <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376> from 18.12.2023
4. WHO. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology in children — Multi-country. 12.07.2022 Он-лайн доступ: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400> from 18.12.2023
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Hepatitis of Unknown Aetiology in Children, Joint Epidemiological overview, 25 November, 2022. Available at <https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/> from 18.12.2023
6. WHO. Laboratory testing for severe acute hepatitis of unknown aetiology in children: interim guidance 17.06.2022 Available at <https://www.who.int/publications/i/item/who-unhhep-laboratory-2022.1> from 18.12.2023
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children. 25.05.2022 Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-diagnostic-testing-cases-severe-acute-hepatitis-unknown-aetiology> from 18.12.2023
8. Khader, S., Foster, I., Dagens, A. et al. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children—what is known? *BMC Med.* 2022; 20(1):280. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02471-5>
9. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing 3 (published 19 May 2022). Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf
10. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(7):594–595. doi:10.1016/S2468-1253(22)00166-2
11. Gao Y, Wang L, Wang L, Lu F. Severe acute hepatitis in children with unknown aetiology, etiology analysis and the next action. *Viral Sin.* 2022; 37(5):778–782. doi:10.1016/j.virs.2022.07.004
12. Ho A., Orton R., Tayler R., Asamaphan P., et al. Thomson Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A–E hepatitis. *Nature.* 2023; 617:555–563. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>
13. Morfopoulou S., Buddle S., Enrique O., Montaguth T., et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature.* 2023; 617:564–573. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w>
14. Servellita V., Gonzalez A.S., Lamson D.M., Foresythe A., et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis. *Nature.* 2023; 617:574–580. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>
15. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England (2022): exposures from food, drink, and water sources. Final report of the IMT (published 5 October 2022). Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1158183/AHUA-EEI.pdf
16. Greshnyakova V.A., Bekhtereva M.K., Goryacheva L.G., Karev V.E., Komarova A.M., Konev A.I., Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Serednyakov K.V. A case of severe acute hepatitis of unknown etiology requiring liver transplantation in a child with adenovirus infection. *Journal infectology=Journal Infectology.* 2022; 14(2):161–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-162-171>
17. Akelma, A. Z., Kütükoğlu, I., Köksal, T., Çizmeci, M. N., Kanburoğlu, M. K., Çatal, F., Namuslu, M. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: Seven years' experience. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45(5):362–367. doi:10.3109/00365548.2012.740573
18. Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review, issue 11, edition by V.I. Pokrovsky and A.A. Totolyan. St. Petersburg Pasteur Institute, 2018:112. (In Russ.)

Статья поступила 08.08.24

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.



Эпидемиологическая и клиническая значимость ротавирусной инфекции в период вакцинации

БУХАНЦОВА Е. С., КОВАЛЕВ О. Б., ШАМШЕВА О. В.,
МОЛОЧКОВА О. В., КАМЕНСКАЯ И. Б.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет), Москва

Ротавирусная инфекция является одной из ведущих причин тяжелой диареи у детей младше пяти лет во всем мире и вносит значительный вклад в детскую смертность. Внедрение вакцинации против ротавирусной инфекции в Российский календарь по эпидемическим показаниям не влияет на эпидемиологическую ситуацию в связи с низким охватом вакцинацией. В настоящей статье представлен обзор исследований, оценивающих клиническую значимость ротавирусной инфекции в условиях массовой вакцинации, а также ее влияние на циркуляцию ротавирусных генотипов. Нами проанализированы данные о распространенности ротавируса, тяжести клинических случаев и изменениях в генетическом разнообразии вируса. Отмечено, что вакцинация снижает тяжесть гастроэнтерита. Несмотря на положительное влияние вакцинации, с течением времени наблюдаются изменения в циркулирующих штаммах вируса, в некоторых странах наблюдается увеличение распространенности других патогенов, таких как норовирус и кампилобактер. Эти данные подчеркивают необходимость продолжения вакцинации и мониторинга за изменениями в структуре возбудителей острых кишечных инфекций для улучшения профилактических мер и контроля за эпидемической ситуацией.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, гастроэнтерит, дети, вакцинопрофилактика, генотип

Epidemiological and clinical significance of rotavirus infection during the vaccination period

Bukhantsova E. S., Kovalev O. B., Shamsheva O. V., Molochkova O. V., Kamenskaya I. B.

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

Rotavirus infection is one of the leading causes of severe diarrhea in children under five years of age worldwide and contributes significantly to child mortality. The introduction of rotavirus vaccination for epidemic indications into the Russian National Immunization Schedule has not impacted the epidemiological situation due to low vaccination coverage. This article provides a review of studies evaluating the clinical significance of rotavirus infection in the context of mass vaccination, as well as its impact on the circulation of rotavirus genotypes. We have analyzed data on the prevalence of rotavirus, the severity of clinical cases, and changes in the genetic diversity of the virus. It has been noted that vaccination reduces the severity of gastroenteritis; however, over time, changes in circulating viral strains have been observed. Despite the positive effects of vaccination, some countries have reported an increase in the prevalence of other pathogens, such as norovirus and Campylobacter. These findings emphasize the need to continue vaccination efforts and monitor changes in the structure of pathogens responsible for acute intestinal infections to improve preventive measures and control the epidemiological situation.

Keywords: rotavirus, acute gastroenteritis, children, vaccine prevention, genotypes

Для цитирования: Буханцова Е.С., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Молочкова О.В., Каменская И.Б. Эпидемиологическая и клиническая значимость ротавирусной инфекции в период вакцинации. *Детские инфекции*. 2024; 23(4):46-53. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-46-53

For citation: Bukhantsova E.S., Kovalev O. B., Shamsheva O. V., Molochkova O. V., Kamenskaya I.B. Epidemiological and clinical significance of rotavirus infection during the vaccination period. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(4):46-53. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-46-53

Информация об авторах:

Буханцова Елена Сергеевна (Bukhantsova E.), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; dr.buxancova@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-2714-0535>

Ковалев Олег Борисович (Kovalev O.), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; doctor87@list.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-0273-6700>

Шамшева Ольга Васильевна (Shamsheva O.), д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Молочкова Оксана Вадимовна (Molochkova O.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ci-journal@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-2840-7382>

Каменская Ирина Борисовна (Kamenskaya I.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; irchi98@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0006-2319-0080>

Диарея занимает третье место среди причин смертности детей младше 5 лет по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется 1 миллиард 700 миллионов случаев диареи у детей, что приводит к ежегодной детской смертности в 443 832 случая. Наиболее распространенными вирусными патогенами, вызывающими диарею у детей в возрасте до 5 лет являются ротавирус, норовирус, аденовирус и астровирус.

По данным CDC, до начала внедрения программы младенческой вакцинации против ротавирусной инфекции

(РВИ) в США ежегодно регистрировалось до 2,7 миллионов случаев РВИ и 95% детей перенесли по крайней мере один эпизод РВИ до пяти лет. Ротавирусная инфекция стала причиной более 400 тыс. посещений врачей, более 200 тыс. посещений отделений неотложной помощи, 55—77 тыс. госпитализаций и 20—60 смертей ежегодно среди детей младше пяти лет. В Европе ежегодно регистрировалось до 3,6 миллиона случаев ротавирусной инфекции у детей младше 5 лет до начала программы вакцинации, что приводило к 87 тыс. госпитализаций, около 700 тыс. амбулаторных посещений и 231 случаю смерти [1].

Примерно 80% мирового бремени смертности от ротавирусной инфекции приходится на страны Африки к Югу от Сахары [2]. В 29 странах Африки, которые внедряли вакцинацию против ротавирусной инфекции к 2016 году было предотвращено более 130 тыс. госпитализаций от РВИ и 21 тыс. смертей от РВИ [3]. Эффективность вакцинопрофилактики РВИ одинакова в странах Азии и Африки, где в течение первого года ее проведения количество тяжелых случаев диарей снизилось от 48% до 57%, а во второй год — от 29% до 54% [4].

Несмотря на снижение глобальной смертности от диареи в связи с внедрением программ иммунизации в календари профилактических прививок, РВИ по-прежнему остается причиной младенческой заболеваемости и смертности, в том числе в РФ. По данным, приведенным в государственном докладе о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации, в 2023 г. наиболее высокие показатели заболеваемости ротавирусной инфекцией зарегистрированы среди детей в возрасте до года и 1–2 лет — 721,30 и 1058,71 на 100 тыс. населения соответственно.

На распространенность многих детских инфекций оказали значительное влияние социальные ограничения, введенные в связи с пандемией COVID-19. Согласно исследованию, проведенному в Финляндии в 2020–2021 годах, в 2020 году было отмечено снижение выявляемости ротавирусов на 64%, а в 2021 году — на 72%. Эти результаты совпадают с данными из Китая [5, 6] и Германии [7], где также наблюдалось снижение заболеваемости ротавирусной инфекцией. В тоже время, по данным исследования, проведенного в Норвегии, доля ротавирусной инфекции во время пандемии существенно не изменилась [8].

Известно, что в течение первых 2-х лет жизни ребенок может несколько раз перенести ротавирусную инфекцию, однако каждое последующее инфицирование протекает легче [9]. Инфицированные дети выделяют ротавирусы с калом, что приводит к быстрому распространению вируса в коллективе [10]. Большинство случаев ротавирусной инфекции происходит у детей в возрасте до 2 лет, с пиком заболеваемости в возрасте от 6 до 24 месяцев [11]. Клиническая картина ротавирусной инфекции характеризуется водянистой диареей, рвотой, болью в животе, лихорадкой. Вирус передается преимущественно фекально-оральным путем [12]. По данным исследования, проведенного Satter S.M. и соавторами, среди 399 детей младше 2 лет, госпитализированных с гастроэнтеритом в период пика заболеваемости ротавирусом, РНК ротавируса была обнаружена в кале, полости рта, носа у 354 из 399 детей (89%). По результатам этого исследования нельзя также исключить воздушно-пылевой путь передачи инфекции [13].

Геном ротавируса состоит из 11 двухцепочечных сегментов РНК, которые окружены внутренними белками капсида, включая VP1, VP2 и VP3. В настоящее время ротавирусы классифицируются на восемь групп, от А до Н, в зависимости от групповых и подгруппоспецифических антигенов, расположенных в области VP6. Из этих восьми групп только четыре серогруппы — А, В, С и Н — признаны патогенами человека. При этом ротавирус группы

А ответственен за более чем 90% всех случаев заболевания [14]. Для генотипирования ротавируса была разработана международная классификационная система, основанная на последовательностях двух вирусных белков: VP4 (протеаза-чувствительный белок), который определяет генотип Р, и VP7 (гликопротеин), который определяет генотип G. Несмотря на обнаружение более 80 комбинаций генотипов G и Р ротавируса, наиболее распространенными генотипами среди людей по всему миру являются G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и G12P[8] [15]. За последние 30 лет большинство ротавирусных инфекций во всем мире были связаны со штаммами G1P[8], G2P[4], G3P[8] и G4P[8], однако в последние годы выросла доля редких штаммов, таких как G2P[6], G9P[4], G12P[6], G12P[8], это разнообразие возникает в результате точечных мутаций, генетической реассортации, перестройки генома и межвидовой передачи [16].

По данным Референс-центра по мониторингу ОКИ на базе ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, в 2023 г. на территории РФ доминирующим генотипом остается сформировавшийся в 2022 г. G3P[8].

В 2009 году ВОЗ рекомендовала ввести вакцинацию против ротавирусной инфекции в календари профилактических прививок всех стран, особенно в странах с высокой детской смертностью [17]. По данным ВОЗ, к концу 2023 года вакцинация против ротавирусной инфекции была внедрена в 123 странах.

В настоящее время доступны четыре аттенуированные пероральные ротавирусные вакцины: Rotarix (Glaxo-SmithKline Biologics, Rixensart, Бельгия), RotaTeq (Merck & Co., США), Rotavac (Bharat Biotech, Индия) и Rotasil (Serum Institute of India Pvt. Ltd., Индия) [18]. В Российской Федерации с целью иммунизации детского населения, помимо RotaTeq, используется вакцина Рота-В-Эйд (Серум Инститют оф Индия) [19].

Накоплен большой опыт по изучению иммунологической и клинической эффективности ротавирусных вакцин, а также подтверждена их эпидемиологическая эффективность. Известно, что вакцинация против ротавирусной инфекции снижает количество госпитализаций, связанных с ротавирусом, а также госпитализации с острым гастроэнтеритом (ОГЭ) любой этиологии в течение 2–3 лет после ее введения в календарь [20]. Так, в развитых странах Европы отмечено снижение случаев госпитализации по поводу ротавирусной инфекции на 65–84% [21]. В США эффективность вакцинации составила 68–75% и 100% при тяжелых формах, в Австрии, Финляндии и Бельгии уровень госпитализаций снизился на 49–92%, госпитализаций и смертности по любой причине острых кишечных инфекций (ОКИ) на 17–55 и 22–50% соответственно [22]. В странах Латинской Америки и Карибского бассейна после внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции число госпитализаций снизилось на 64%, число госпитализаций и смертности от ОКИ любой этиологии снизилось на 32 и 54% соответственно [23].

С 2014 года в Российской Федерации в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.14 №125н вакцинация против ротавирусной инфекции включена в На-

циональный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, на основании которого реализуются региональные программы вакцинации. С 2019 года в соответствии с приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 18 ноября 2019 г. № 975 вакцинация против ротавирусной инфекции внесена в Московский календарь профилактических прививок, а также в региональные календари некоторых округов. По данным, приведенным в государственном докладе о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации, в 2023 г. наибольший уровень охвата вакцинацией был достигнут в Сахалинской области — более 80%, в Ямало-Ненецком автономном округе, Республике Бурятия, Ханты-Мансийском автономном округе — Югре — более 50%. По данным Референс-центра по мониторингу ОКИ, уровень охвата вакцинацией в целом по стране составляет 12,07%, что остается крайне низким для оказания влияния на эпидемический процесс. В тоже время, по данным Костинова М.П., при высоком охвате младенческой вакцинацией ее эффективность может достигнуть 83,8% в отношении РВГЭ в целевой когорте детей [24].

По данным Роспотребнадзора и Управления Роспотребнадзора по городу Москве, уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией в 2023 г. составил 36,72 на 100 тыс. населения, причем заболеваемость среди детей от 0 до 17 лет составила 195,56 на 100 тыс. населения. Риск заболеваемости ротавирусной инфекцией выше среди детей в организованных коллективах.

Нашей задачей было провести обзор научных исследований, подтверждающих значимость вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции на основе актуальной информации об эпидемиологии, тяжести течения и экономической эффективности после внедрения программ вакцинации. Нами был проведен поиск данных в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library и Elibrary по следующим ключевым словам: rotavirus, acute gastroenteritis, vaccinated, genotypes, effectiveness, ротавирусная инфекция, профилактика.

Начиная с 2005 г. во всем мире активно проводится специфическая профилактика ротавирусной инфекции, накоплен достаточный опыт применения различных ротавирусных вакцин, в том числе благодаря их внедрению в рутинные графики иммунизации младенческой популяции [19].

Mandolo J.J. et al. провели исследование влияния вакцины Rotarix на тяжесть гастроэнтерита у детей младше 5 лет в Малави. В исследовании участвовало 3159 детей, из которых 2224 были вакцинированы. Для определения степени тяжести гастроэнтерита использовалась шкала Везикари. Результаты показали, что у вакцинированных детей гастроэнтерит протекал менее тяжело по сравнению с невакцинированными. Наиболее часто обнаруживаемыми генотипами ротавируса были G1P[8], G2P[4], G2P[6], G12P[6] и G12P[8], которые составили 66,57% (636 из 1050) всех выявленных генотипов. У невакцинированных детей большинство эпизодов гастроэнтерита были классифицированы как тяжелые (66,67%, 424 из 636), и степень тяжести не зависела от генотипа ($p = 0,544$). В то же время, у вакцинированных детей за-

болевание в целом проявлялось средней степенью тяжести. Однако при инфицировании генотипами G12P[6] и G12P[8] наблюдалось более тяжелое течение болезни, с увеличением оценки тяжести на 2,58 единицы (95% ДИ 0,60–4,56; $p = 0,011$), что указывает на более выраженное течение заболевания в этих случаях [25].

Burke R.M. et al. провели оценку эффективности вакцинации против ротавирусной инфекции за 14-летний период с 2003 по 2017 год на Тайване. В 2006 и 2007 годах охват вакцинацией детей до 5 лет составлял менее 5%, однако со временем он значительно возрос и к 2014 году достиг 41%. Наиболее часто с госпитализациями по поводу гастроэнтеритов ротавирусной этиологии сталкивались дети в возрасте 12–23 месяцев. С 2012 года, когда уровень охвата вакцинацией среди детей до 5 лет составил 32%, а среди детей младше 1 года — 41%, наблюдалось заметное снижение числа госпитализаций, связанных с ротавирусной инфекцией. В целом, показатели госпитализации, связанные с гастроэнтеритом ротавирусной этиологии, после начала вакцинации снизились на 24% среди всех детей младше 5 лет и на 38% среди детей в возрасте 12–23 месяцев, которые наиболее подвержены ротавирусной инфекции [26].

Okitsu S. et al изучали изменения в распределении генотипов ротавируса А, циркулирующих у японских детей с острым гастроэнтеритом в амбулаторных клиниках. В период с июля 2014 по июнь 2020 года было проанализировано 2799 образцов кала от детей до 15 лет, страдающих острым гастроэнтеритом. Ротавирусы были обнаружены в 604 образцах (21,6%). Наибольшая заболеваемость ротавирусной инфекцией наблюдалась у детей в возрасте 12–24 месяцев. Инфицирование ротавирусом постепенно возрастало ранней весной, достигая пика в апреле. На протяжении исследования охват вакцинацией увеличивался с 32,4% в 2014 году до 62,2% в 2020 году. В период 2019–2020 г. было отмечено снижение числа положительных образцов на ротавирусы, что, вероятно, связано с мерами контроля пандемии COVID-19. За время исследования наблюдались изменения в генотипах ротавируса. Если в 2014–2015 годах преобладали генотипы G1P[8]I1 и G1P[8]I2, то в течение следующего года они не регистрировались, при этом доминирующим стал генотип G2P[4]I2. Однако G1P[8]I1 вновь стал преобладающим в 2017–2018 г., наряду с появлением генотипов G8P[8]I1, G8P[8]I2, а также G2P[8]I2, который стал преобладающим генотипом с высокой распространенностью — 98,4% в 2018–2019 годах [27].

Payne D.C. et al провели исследование, оценивающее связь между вакцинацией против ротавирусной инфекции у детей до 5 лет и частотой посещений амбулаторных приемов и госпитализаций по поводу острого гастроэнтерита в период с 2010 по 2016 г. В исследование было включено 10 813 детей, из которых 1193 случая имели положительный, а 9620 — отрицательный результат на ротавирусы. Исследование выявило, что одна доза вакцины против ротавируса обеспечивала защиту на 82% (95% ДИ, 77%–86%) от госпитализаций, связанных с ротавирусом, и на 75% (95% ДИ, 71%–79%) от посещений отделения неотложной помощи. У детей с ро-

тавирусной инфекцией, не получивших вакцинацию, тяжелые формы инфекции наблюдались в четыре раза чаще, чем у вакцинированных (74 из 426 [17,4%] против 28 из 605 [4,6%]; $p < 0,001$). Вакцинация также была эффективна в 65% (95% ДИ, 56%—73%) случаев против легких инфекций, в 81% (95% ДИ, 76%—84%) против умеренных и в 91% (95% ДИ, 85%—95%) против тяжелых инфекций. На протяжении семи лет не было обнаружено статистически значимых различий в эффективности разных вакцин против ротавируса [28].

Особый интерес представляет изучение влияния младенческой вакцинации против ротавирусной инфекции на спектр этиологических агентов острых кишечных инфекций у детей. Так, в исследовании, проведенном Ballard S.-B. et al на 1788 детях до 5 лет, из которых 932 страдали острым гастроэнтеритом, а 856 детей составили контрольную группу, один этиологический агент был выявлен у 74% и у 42% детей соответственно [29]. Более двух этиологических агентов встречались у 30% детей с гастроэнтеритом и у 8% детей контрольной группы. Основные возбудители гастроэнтерита у детей: норовирус, ротавирус, саповирус, EAEC, ETEC, астровирус, *Campylobacter* spp. и *Shigella* spp. В контрольной группе чаще встречались *Giardia*, *Entamoeba coli* и *Endolimax nana*. Норовирус GII был связан с гастроэнтеритом во всех возрастах, ротавирус — у детей 12—60 месяцев, а саповирус, DAEC и ETEC — у детей 24—60 месяцев. Шкалы Везикари и Кларка использовались для оценки тяжести 701 случая (75%) и 9 случаев (<1%) соответственно как тяжелые ($P < 0,001$). Средние баллы для случаев с норовирусом GII были выше (Везикари: 12,7 против 11,8; $P < 0,001$; Кларка: 11,7 против 11,4; $P = 0,016$). Дети 6—12 месяцев имели более высокие баллы по обеим шкалам (Везикари: 12,7 против 12,0; $P = 0,0002$; Кларка: 12,0 против 11,4; $P = 0,0016$). Различий по другим характеристикам не выявлено. Из 127 образцов кала с ротавирусом у 81 (64%) были типизируемые типы G и P. Чаще всего встречался штамм G12P[8] (67%). Из инфицированных им, 3 ребенка получили одну дозу вакцины Rotarix, 45 — обе дозы. Среди 9 детей с гомотипичным штаммом G1P[8] 4 получили одну дозу, 4 — обе [29]. После введения младенческой вакцинации против ротавируса норовирусная инфекция стала преобладающим патогеном среди детей. Ротавирус — второй этиологический агент, вызывающий гастроэнтерит, с преобладанием генотипа G12P[8]. Саповирус — третий этиологический агент по частоте обнаружения. Таким образом, норовирус и саповирус стали основными факторами, способствующими тяжелой диарее после вакцинации против ротавируса [29].

В ноябре 2013 года в Буркина-Фасо (государство в Западной Африке) внедрили масштабную вакцинацию против ротавирусной инфекции с использованием пероральной пентавалентной вакцины RotaTeq и быстро достигли уровня охвата более 90%. Rönnelid Y. и соавторы проанализировали частоту выделения вирусов, клиническую картину и эпидемиологию норовирусной и ротавирусной инфекции у 146 детей младше 5 лет, госпитализированных за период с января по декабрь 2015 года [30]. Обнаружение вирусов проводилось с помощью

тестов на антиген или полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, а генотипирование осуществлялось с использованием секвенирования нуклеотидов или мультиплексной ПЦР. Ротавирусы были выявлены в 14% образцов кала, в то время как норовирусы были обнаружены в 20% образцов. Норовирусная инфекция была связана с более тяжелым обезвоживанием по сравнению с ротавирусной инфекцией ($P < 0,001$). Среди генотипированных образцов норовируса 48% (12 из 25) относились к типу GII.4, который вызывал значительно больше эпизодов диареи по сравнению с другими генотипами ($P = 0,01$). Наиболее распространенными генотипами ротавируса были G2P[4] (30%), G12P[6] (25%) и G12P[8] (20%). Полностью или частично гетеротипичные штаммы встречались у 50% детей с положительным результатом на ротавирус [30]. Таким образом, исследование показало, что после внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции в Буркина-Фасо, норовирус стал более распространенным возбудителем, вызывающим острый гастроэнтерит с тяжелыми симптомами диареи у детей [30].

Согласно исследованию, проведенному Amodio E. с соавторами, изучавшему эффективность программы вакцинации в Италии среди детей в возрасте от 0 до 35 месяцев в период с 2008 по 2018 годы, было выявлено значительное снижение случаев госпитализаций, вызванных ротавирусной инфекцией РВИ. Так, с 2016 по 2018 годы эти показатели уменьшились на 38,45%. Тем не менее, охват вакцинацией варьировался по регионам: от 0,14% в Молизе (2016) до 75,55% в Калабрии (2016). В таких регионах, как Сицилия, Кампания и Апулия, была внедрена всеобщая массовая вакцинация. В результате установлено, что расширение охвата вакцинацией значительно снижает риск госпитализаций из-за РВИ [31].

Согласно исследованию, проведенному Paulke-Korinek M. и соавторами в Австрии в 2009 году, после двухлетнего периода массовой вакцинации против РВИ наблюдалось значительное снижение числа госпитализаций среди детей. Так, количество госпитализированных детей до 12 месяцев сократилось на 79%, среди детей от 12 до 24 месяцев — на 76%, а среди детей в возрасте от 2 до 5 лет — на 35% по сравнению с показателями до начала программы вакцинации [32].

Согласно ретроспективному исследованию, проведенному в Бельгии, после начала программы вакцинации против ротавирусной инфекции наблюдалось значительное снижение числа положительных анализов кала на ротавирус. У детей младше 2 лет количество таких случаев сократилось на 65% в первый год вакцинации и на 80% во второй год. У детей старше 2 лет эти показатели составили 20% и 64% соответственно. Также было отмечено уменьшение числа госпитализаций, связанных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), на 33% в первый год и на 36% во второй [33].

По данным исследования, проведенного в Англии, с 2013 по 2018 по результатам пятилетнего опыта вакцинации против ротавирусной инфекции, было зафиксировано снижение лабораторно подтвержденных случаев ротавирусной инфекции на 69—83% среди всех возрастных групп и на 77—88% среди детей до одного года.

Ежегодное количество предотвращенных случаев заболевания составляло от 11 386 до 11 633. Также было отмечено сокращение госпитализаций, вызванных ОКИ любой этиологии, на 12–35% среди всех возрастных групп и на 25–48% среди детей до года. За этот период ежегодно предотвращалось от 24 474 до 49 278 госпитализаций [34].

Согласно данным исследования, проведенного в США, за 10 лет применения вакцинации против ротавирусной инфекции было отмечено значительное увеличение охвата до стабильного уровня 71% в период с 2013 по 2015 год. Эффективность вакцинации против госпитализаций или посещений отделений неотложной помощи, связанных с РВИ, при полном курсе вакцинации с использованием вакцин Ротатек и Ротакрикс составила 84% и 83% соответственно. В ходе исследований, сравнивающих эффективность этих вакцин, статистически значимой разницы не было выявлено. Кроме того, наблюдалось снижение обращений за медицинской помощью по причинам острых кишечных инфекций другой этиологии: на 19% по сравнению с посещениями отделений неотложной помощи и на 12% по амбулаторным визитам. Вакцинация против РВИ не только напрямую защищает вакцинированных детей, но и способствует формированию коллективного иммунитета, что, в свою очередь, защищает непривитых детей и взрослых [35].

Оценка эффективности вакцинации в некоторых регионах Российской Федерации. По данным Южаковой Г.Г., Мартыновой Г.П., была оценена эффективность проведения иммунизации среди детей г. Ачинска Красноярского края с июля 2015 по июнь 2016 г. В исследование было включено 1267 человек, что составило 90% от общего числа новорожденных за данный период. По результатам исследования, в 2016 г. отмечено снижение количества госпитализаций по поводу ОКИ любой этиологии на 24,7%, однако снижение количества госпитализаций отмечено не только среди группы вакцинируемых от 0 до 12 мес. на 39,1%, но и в группе детей 12–36 мес. — на 26,5%. Количество обращений среди всего населения сократилось на 12,0%, среди детей — на 5,7%, среди взрослых — на 12,1%. Эвакуация бригадами скорой медицинской помощи в инфекционные стационары уменьшилась на 10,2% [36].

По данным исследования, проведенного Смирновой С.С. и соавторами по оценке эффективности вакцинации против ротавирусной инфекции среди детей до года на пяти территориях Свердловской области, в 2015 году с охватом вакцинацией от 27,8 до 40,7% было выявлено, что заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом среди детей 1–2 лет жизни снизилась в 1,1–6,3 раза. Среди вакцинированных случаев РВИ, а также госпитализаций по поводу ОКИ другой этиологии не выявлено [37].

По данным исследования, проведенного среди детей первого года жизни на территории г. Подольска Московской области за период с 2014 по 2018 год с охватом вакцинацией 68%, отмечено снижение доли пациентов до года с диагнозом ОКИ с 15,8 до 12,5%, в возрасте 2–3 лет с 43,8 до 36,3%, однако отмечено небольшое увеличение доли пациентов 7–14 лет с диагнозом ОКИ неуточненной этиологии с 7,70 до 11,2%, на фоне со-

кращения общего числа госпитализируемых. Было отмечено снижение заболеваемости РВИ как в целевой возрастной группе, так и в других возрастных группах, что подтверждает формирование популяционного эффекта от вакцинации [38].

Экономическая эффективность программ иммунизации против ротавирусной инфекции. В исследовании, проведенном в США, было установлено, что после начала программы вакцинации против ротавирусной инфекции в 2006 году наблюдается значительное снижение нагрузки на систему здравоохранения, и этот тренд продолжает усиливаться. С 2011 по 2015 год благодаря вакцинации было предотвращено около 118 тысяч госпитализаций, 86 тысяч обращений в отделения неотложной помощи и 460 тысяч амбулаторных визитов. Наибольшая экономия расходов государства была достигнута за счет сокращения числа госпитализаций и амбулаторных визитов [39].

В исследовании, проведенном в Норвегии, была оценена экономическая эффективность программы вакцинации против ротавирусной инфекции. Результаты показали значительное снижение нагрузки на систему здравоохранения в течение первых пяти лет от начала вакцинации. Количество госпитализаций по поводу ротавирусной инфекции уменьшилось на 73%, амбулаторных консультаций — на 70%, а посещений на дому — на 64%. Наибольшее снижение наблюдалось среди детей в возрасте 1–2 лет. В течение первых пяти лет после внедрения вакцинации расходы на здравоохранение сократились на 72%, причем основное снижение расходов произошло за счет уменьшения затрат на стационарное лечение. Также было отмечено сокращение на 61% количества дней, которые родителям требовалось для ухода за детьми [40].

В исследовании, проведенном Debellut F. и соавторами, была оценена экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции для 73 стран, поддерживаемых Альянсом по вакцинам GAVI. По результатам математического моделирования, в период с 2018 по 2027 год вакцинация может предотвратить 158,6 миллиона случаев ротавирусного гастроэнтерита, 80,7 миллиона амбулаторных посещений, 7,9 миллиона госпитализаций, 576 567 смертей и 14,7 миллиона DALY (год жизни, скорректированный по нетрудоспособности). Предотвращение госпитализаций и амбулаторных визитов позволит сэкономить 484,1 миллион долларов США бюджетных средств. Наибольшая экономия наблюдается в Африканском регионе и Юго-Восточной Азии. Этот анализ подчеркивает важность программы вакцинации и необходимость ее расширения для достижения всеобщего охвата и улучшения здоровья населения [41].

Lusvan M.-E. и соавторы провели исследование, оценивающее экономическую эффективность программы вакцинации против ротавирусной инфекции в Монголии. В свете недавнего отказа Монголии от поддержки Альянса по вакцинам GAVI и перехода на самостоятельное финансирование вакцин, исследование сосредоточилось на возможных выгодах и затратах, связанных с внедрением вакцины. Согласно расчетам, за период с 2019 по 2028 год вакцинация против ротавирусной инфекции

в Монголии имеет потенциал предотвратить 62 000 случаев ротавирусного гастроэнтерита, 34 000 тяжёлых случаев и 271 случай смерти. Кроме того, вакцинация может снизить количество амбулаторных посещений на 44 900 и госпитализаций на более чем 27 000. Эти преимущества приведут к экономии 2,4 миллиона долларов США на уровне государственного бюджета и 5 миллионов долларов США для общества в целом. Средние ежегодные затраты на программу вакцинации составят 1,1 миллиона долларов США, из которых 79% будут направлены на закупку вакцин. Часть этих затрат будет компенсирована за счет снижения расходов на лечение. Исследование ясно демонстрирует значительные экономические преимущества вакцинации против ротавируса, показывая, что первоначальные инвестиции в программу оправдываются за счет сокращения расходов на здравоохранение, что подчеркивает важность продолжения вакцинации [42].

Заключение

Ротавирусная инфекция остаётся значимой проблемой здравоохранения, особенно среди детей в возрасте младше 5 лет. Несмотря на включение вакцинации против ротавирусной инфекции в национальные календари за рубежом, уровень заболеваемости РВИ остаётся высоким, что вероятно связано с недостаточным охватом прививками на разных территориях. На территории Российской Федерации уровень охвата вакцинацией против ротавирусной инфекции составляет 12,07%, что значительно ниже порогового уровня, необ-

ходимого для создания коллективного иммунитета. В регионах с низким охватом прививками наблюдаются высокие показатели заболеваемости, особенно среди детей первых лет жизни.

Результаты исследований, проведённых в различных странах, подтверждают эффективность вакцинации против ротавируса в снижении тяжести заболевания и уменьшении числа госпитализаций. Однако влияние на эпидемический процесс ограничено при недостаточном охвате населения вакцинацией. Исследования также показывают изменения в распространении генотипов ротавируса, что указывает на необходимость постоянного мониторинга циркулирующих штаммов для повышения эффективности профилактических мер.

Дополнительное внимание привлекает рост заболеваемости другими вирусными патогенами, особенно после внедрения массовой вакцинации против ротавируса. Эти возбудители стали занимать ведущие позиции среди причин острого гастроэнтерита у детей. Норовирусная инфекция, в частности, ассоциируется с более тяжёлыми случаями обезвоживания по сравнению с РВИ, что требует расширения мер профилактики и диагностики других кишечных инфекций.

В заключение необходимо отметить, что достижение более высокого уровня охвата вакцинацией, постоянный мониторинг генотипов вирусов, а также расширение исследований по профилактике других кишечных инфекций являются ключевыми аспектами для дальнейшего снижения заболеваемости и смертности от ротавирусной и других вирусных инфекций у детей.

Список литературы:

- Poelaert D, Pereira P, Gardner R, Standaert B, Benninghoff B. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*. 2018 Apr 19; 36(17):2243–2253. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.080.
- Steele AD, Armah GE, Mwenda JM, Kirkwood CD. The Full Impact of Rotavirus Vaccines in Africa Has Yet to Be Realized. *Clin Infect Dis*. 2023 Apr 19; 76(76 Suppl 1):S1–S4. doi: 10.1093/cid/ciad017.
- Shah MP, Tate JE, Mwenda JM, Steele AD, Parashar UD. Estimated reductions in hospitalizations and deaths from childhood diarrhea following implementation of rotavirus vaccination in Africa. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Oct; 16(10):987–995. doi: 10.1080/14760584.2017.1371595.
- Henschke N, Bergman H, Hungerford D, Cunliffe NA, Grais RF, Kang G, Parashar UD, Wang SA, Neuzil KM. The efficacy and safety of rotavirus vaccines in countries in Africa and Asia with high child mortality. *Vaccine*. 2022 Mar 15; 40(12):1707–1711. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.003.
- Li W, Zhu Y, Lou J, Chen J, Xie X, Mao J. Rotavirus and adenovirus infections in children during COVID-19 outbreak in Hangzhou. *China. Transl Pediatr*. 2021 Sep; 10(9):2281–2286. doi: 10.21037/tp-21-150.
- Zhou J, Sun Y. Effect of COVID-19 protective measures on the epidemiology characteristics of rotavirus, adenovirus, and coinfections among pediatric patients with acute gastroenteritis in Hangzhou, China. *Microbiol Spectr*. 2024 Mar 5; 12(3):e0400723. doi: 10.1128/spectrum.04007-23.
- van de Berg S, Charles T, Dörre A, Katz K, Böhm S. Epidemiology of common infectious diseases before and during the COVID-19 pandemic in Bavaria, Germany, 2016 to 2021: an analysis of routine surveillance data. *Euro Surveill*. 2023 Oct; 28(41):2300030. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.41.2300030.
- Knudsen PK, Lind A, Klundby I, Dudman S. The incidence of infectious diseases and viruses other than SARS-CoV-2 amongst hospitalised children in Oslo, Norway during the Covid-19 pandemic 2020–2021. *J Clin Virol Plus*. 2022 Feb; 2(1):100060. doi: 10.1016/j.jcvp.2021.100060.
- Velázquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar; 28(3 Suppl):S54–6. doi: 10.1097/INF.0b013e3181967c03.

References:

- Poelaert D, Pereira P, Gardner R, Standaert B, Benninghoff B. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*. 2018 Apr 19; 36(17):2243–2253. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.080.
- Steele AD, Armah GE, Mwenda JM, Kirkwood CD. The Full Impact of Rotavirus Vaccines in Africa Has Yet to Be Realized. *Clin Infect Dis*. 2023 Apr 19; 76(76 Suppl 1):S1–S4. doi: 10.1093/cid/ciad017.
- Shah MP, Tate JE, Mwenda JM, Steele AD, Parashar UD. Estimated reductions in hospitalizations and deaths from childhood diarrhea following implementation of rotavirus vaccination in Africa. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Oct; 16(10):987–995. doi: 10.1080/14760584.2017.1371595.
- Henschke N, Bergman H, Hungerford D, Cunliffe NA, Grais RF, Kang G, Parashar UD, Wang SA, Neuzil KM. The efficacy and safety of rotavirus vaccines in countries in Africa and Asia with high child mortality. *Vaccine*. 2022 Mar 15; 40(12):1707–1711. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.003.
- Li W, Zhu Y, Lou J, Chen J, Xie X, Mao J. Rotavirus and adenovirus infections in children during COVID-19 outbreak in Hangzhou. *China. Transl Pediatr*. 2021 Sep; 10(9):2281–2286. doi: 10.21037/tp-21-150.
- Zhou J, Sun Y. Effect of COVID-19 protective measures on the epidemiology characteristics of rotavirus, adenovirus, and coinfections among pediatric patients with acute gastroenteritis in Hangzhou, China. *Microbiol Spectr*. 2024 Mar 5; 12(3):e0400723. doi: 10.1128/spectrum.04007-23.
- van de Berg S, Charles T, Dörre A, Katz K, Böhm S. Epidemiology of common infectious diseases before and during the COVID-19 pandemic in Bavaria, Germany, 2016 to 2021: an analysis of routine surveillance data. *Euro Surveill*. 2023 Oct; 28(41):2300030. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.41.2300030.
- Knudsen PK, Lind A, Klundby I, Dudman S. The incidence of infectious diseases and viruses other than SARS-CoV-2 amongst hospitalised children in Oslo, Norway during the Covid-19 pandemic 2020–2021. *J Clin Virol Plus*. 2022 Feb; 2(1):100060. doi: 10.1016/j.jcvp.2021.100060.
- Velázquez FR. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar; 28(3 Suppl):S54–6. doi: 10.1097/INF.0b013e3181967c03.

10. Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J, Kraaer C, Nielsen CP, Gray J, Hagh B. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families. *Eur J Pediatr*. 2011 Dec; 170(12):1535–9. doi: 10.1007/s00431-011-1465-y.
11. Zhang X, Xu XF, Jin J. Rotavirus vaccination and the risk of type 1 diabetes and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022 Aug 26; 10:951127. doi: 10.3389/fped.2022.951127.
12. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O'Ryan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 9; 3:17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83.
13. Satter SM, Katz E, Hossain ME, Fariha F, Talha M, Smart SL, Bowen MD, Rahman M, Parashar UD, Cortese MM. Detection of Rotavirus in Respiratory Specimens From Bangladeshi Children Aged <2 Years Hospitalized for Acute Gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2024 Feb 14; 229(2):457–461. doi: 10.1093/infdis/jiad333.
14. Mousavi-Nasab SD, Sabahi F, Kaghazian H, Paryan M, Mirab Samiee S, Ghaderi M, Zali F, Makvandi M. A Real-Time RT-PCR Assay for Genotyping of Rotavirus. *Iran Biomed J*. 2020 Nov; 24(6):399–404. doi: 10.29252/ibj.24.6.394.
15. Tatsi EB, Koukou DM, Dellis C, Dourdouna MM, Efthymiou V, Michos A, Syriopoulou V. Epidemiological study of unusual rotavirus strains and molecular characterization of emerging P[14] strains isolated from children with acute gastroenteritis during a 15-year period. *Arch Virol*. 2023 May 2; 168(5):149. doi: 10.1007/s00705-023-05769-8.
16. Wang Y, Li J, Liu P, Zhu F. The performance of licensed rotavirus vaccines and the development of a new generation of rotavirus vaccines: a review. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Mar 4; 17(3):880–896. doi: 10.1080/21645515.2020.1801071.
17. Chissaque A, Bauhofer AFL, Cossa-Moiane I, Siteo E, et al. Rotavirus A infection in pre- and post-vaccine period: Risk factors, genotypes distribution by vaccination status and age of children in Nampula Province, Northern Mozambique (2015–2019). *PLoS One*. 2021 Aug 6; 16(8):e0255720. doi: 10.1371/journal.pone.0255720.
18. Vetter V, Gardner RC, Debrus S, Benninghoff B, Pereira P. Established and new rotavirus vaccines: a comprehensive review for healthcare professionals. *Hum Vaccin Immunother*. 2022; 18(1):1870395. doi: 10.1080/21645515.2020.1870395.
19. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Калюжная Т.А., Шахтахтинская Ф.Ч., Толстова С.В., Сельвян А.М. 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
20. Steele AD, Groome MJ. Measuring Rotavirus Vaccine Impact in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2020 May 23; 70(11):2314–2316. doi: 10.1093/cid/ciz918.
21. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. *Vaccine*. 2015 Apr 27; 33(18):2097–107. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.016.
22. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Таточенко В.К., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(4):273–285. https://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1773
23. Chavers T, De Oliveira LH, Parashar UD, Tate JE. Post-licensure experience with rotavirus vaccination in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Nov; 17(11):1037–1051. doi: 10.1080/14760584.2018.1541409.
24. Костинов М. П., Зверев В. В. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 3:50–55.
25. Mandolo JJ, Henrion MYR, Mhango C, Chinyama E. et al. Reduction in Severity of All-Cause Gastroenteritis Requiring Hospitalisation in Children Vaccinated against Rotavirus in Malawi. *Viruses*. 2021 Dec 13; 13(12):2491. doi: 10.3390/v13122491.
26. Burke RM, Shih S, Hsiung CA, Yen C, Jiang B, Parashar UD, Tate JE, Wu FT, Huang YC. Impact of rotavirus vaccination on rotavirus hospitalizations in Taiwanese children. *Vaccine*. 2021 Dec 3; 39(49):7135–7139. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.064.
27. Okitsu S, Khamrin P, Hikita T, Thongprachum A, Pham NTK, Hoque SA, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Changing distribution of rotavirus A genotypes circulating in Japanese children with acute gastroenteritis in outpatient clinic, 2014–2020. *J Infect Public Health*. 2022 Jul; 15(7):816–825. doi: 10.1016/j.jiph.2022.06.009.
10. Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J, Kraaer C, Nielsen CP, Gray J, Hagh B. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families. *Eur J Pediatr*. 2011 Dec; 170(12):1535–9. doi: 10.1007/s00431-011-1465-y.
11. Zhang X, Xu XF, Jin J. Rotavirus vaccination and the risk of type 1 diabetes and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022 Aug 26; 10:951127. doi: 10.3389/fped.2022.951127.
12. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O'Ryan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 9; 3:17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83.
13. Satter SM, Katz E, Hossain ME, Fariha F, Talha M, Smart SL, Bowen MD, Rahman M, Parashar UD, Cortese MM. Detection of Rotavirus in Respiratory Specimens From Bangladeshi Children Aged <2 Years Hospitalized for Acute Gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2024 Feb 14; 229(2):457–461. doi: 10.1093/infdis/jiad333.
14. Mousavi-Nasab SD, Sabahi F, Kaghazian H, Paryan M, Mirab Samiee S, Ghaderi M, Zali F, Makvandi M. A Real-Time RT-PCR Assay for Genotyping of Rotavirus. *Iran Biomed J*. 2020 Nov; 24(6):399–404. doi: 10.29252/ibj.24.6.394.
15. Tatsi EB, Koukou DM, Dellis C, Dourdouna MM, Efthymiou V, Michos A, Syriopoulou V. Epidemiological study of unusual rotavirus strains and molecular characterization of emerging P[14] strains isolated from children with acute gastroenteritis during a 15-year period. *Arch Virol*. 2023 May 2; 168(5):149. doi: 10.1007/s00705-023-05769-8.
16. Wang Y, Li J, Liu P, Zhu F. The performance of licensed rotavirus vaccines and the development of a new generation of rotavirus vaccines: a review. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Mar 4; 17(3):880–896. doi: 10.1080/21645515.2020.1801071.
17. Chissaque A, Bauhofer AFL, Cossa-Moiane I, Siteo E, et al. Rotavirus A infection in pre- and post-vaccine period: Risk factors, genotypes distribution by vaccination status and age of children in Nampula Province, Northern Mozambique (2015–2019). *PLoS One*. 2021 Aug 6; 16(8):e0255720. doi: 10.1371/journal.pone.0255720.
18. Vetter V, Gardner RC, Debrus S, Benninghoff B, Pereira P. Established and new rotavirus vaccines: a comprehensive review for healthcare professionals. *Hum Vaccin Immunother*. 2022; 18(1):1870395. doi: 10.1080/21645515.2020.1870395.
19. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M. V., Kalyuzhnaia T.A., Shakhhtinskaya F.Ch., Tolstova S.V., Selvyan A.M. 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
20. Steele AD, Groome MJ. Measuring Rotavirus Vaccine Impact in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2020 May 23; 70(11):2314–2316. doi: 10.1093/cid/ciz918.
21. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. *Vaccine*. 2015 Apr 27; 33(18):2097–107. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.016.
22. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Vishneva E.A., Tatochenko V.K., Selimzianova L.R., Chemakina D.S. Vaccination against rotavirus infection: 10-year global experience of successful use. *Current Pediatrics*. 2017; 16(4):273–285. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v16i4.1773
23. Chavers T, De Oliveira LH, Parashar UD, Tate JE. Post-licensure experience with rotavirus vaccination in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Nov; 17(11):1037–1051. doi: 10.1080/14760584.2018.1541409.
24. Kostinov M.P., Zverev V.V. Cost-effectiveness of vaccination against rotavirus infection in the Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii=Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology*. 2012; 3:50–55 (in Russ).
25. Mandolo JJ, Henrion MYR, Mhango C, Chinyama E. et al. Reduction in Severity of All-Cause Gastroenteritis Requiring Hospitalisation in Children Vaccinated against Rotavirus in Malawi. *Viruses*. 2021 Dec 13; 13(12):2491. doi: 10.3390/v13122491.
26. Burke RM, Shih S, Hsiung CA, Yen C, Jiang B, Parashar UD, Tate JE, Wu FT, Huang YC. Impact of rotavirus vaccination on rotavirus hospitalizations in Taiwanese children. *Vaccine*. 2021 Dec 3; 39(49):7135–7139. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.064.
27. Okitsu S, Khamrin P, Hikita T, Thongprachum A, Pham NTK, Hoque SA, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H. Changing distribution of rotavirus A genotypes circulating in Japanese children with acute gastroenteritis in outpatient clinic, 2014–2020. *J Infect Public Health*. 2022 Jul; 15(7):816–825. doi: 10.1016/j.jiph.2022.06.009.

28. Payne DC, Englund JA, Weinberg GA, Halasa NB. et al. Association of Rotavirus Vaccination With Inpatient and Emergency Department Visits Among Children Seeking Care for Acute Gastroenteritis, 2010–2016. *JAMA Netw Open*. 2019 Sep 4; 2(9):e1912242. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12242.
29. Ballard SB, Requena D, Mayta H, Sanchez GJ. et al. Enteropathogen Changes After Rotavirus Vaccine Scale-up. *Pediatrics*. 2022 Jan 1; 149(1):e2020049884. doi: 10.1542/peds.2020-049884.
30. Rönnelid Y, Bonkougou IJO, Ouedraogo N, Barro N, Svensson L, Nordgren J. Norovirus and rotavirus in children hospitalised with diarrhoea after rotavirus vaccine introduction in Burkina Faso. *Epidemiol Infect*. 2020 Oct 1; 148:e245. doi: 10.1017/S0950268820002320.
31. Amodio E, D'Anna A, Verso MG, Leonforte F, Genovese D, Vitale F. Rotavirus vaccination as a public health strategy to reduce the burden of hospitalization: The field experience of Italy (2008–2018). *J Med Virol*. 2023 Aug; 95(8):e29000. doi: 10.1002/jmv.29000.
32. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmiedle-Loss B, Vecsei A, Kollaritsch H. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011 Mar 24; 29(15):2791–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.01.104.
33. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul; 30(7):e120–5. doi: 10.1097/INF.0b013e318214b811.
34. Gower Ch.M., Stowe J, Andrews NJ, Dunning J, Ramsay ME, Ladhani ShN. Sustained Declines in Age Group-Specific Rotavirus Infection and Acute Gastroenteritis in Vaccinated and Unvaccinated Individuals During the 5 Years Since Rotavirus Vaccine Introduction in England. *Clinical Infectious Diseases*. 2022; 74(3):437–445. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab460>
35. Pindych T, Tate JE, Parashar UD. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States — vaccine uptake, effectiveness, and impact. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Jul; 17(7):593–606. doi: 10.1080/14760584.2018.1489724.
36. Южакова А.Г., Мартынова Г.П. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: социальная значимость и эффективность. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(2):65–71. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-65-71>
37. Смирнова С.С., Голубкова А.А., Колтунов С.В. Опыт вакцинации против ротавирусного гастроэнтерита в Свердловской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17(3):68–73. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73>
38. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф. Результаты массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(4):75–81. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81>
39. Newall A.T., Leong RN, Reyes JF, Curns AT, et al. Rotavirus Vaccination Likely to Be Cost Saving to Society in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 73(8):1424–1430. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab442>
40. Hansen Edwards C, de Blasio BF, Salamanca BV, Flem E. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PLoS One*. 2017 Aug 17; 12(8):e0183306. doi: 10.1371/journal.pone.0183306.
41. Debellut F, Clark A, Pecenka C, Tate J, Baral R, Sanderson C, Parashar U, Kallen L, Atherly D. Re-evaluating the potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in 73 Gavi countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2019 Dec; 7(12):e1664–e1674. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30439-5.
42. Lusvan ME, Debellut F, Clark A, Demberelsuren S, Otgonbayar D, Batjargal T, Purevsuren S, Groman D, Tate J, Pecenka C. Projected impact, cost-effectiveness, and budget implications of rotavirus vaccination in Mongolia. *Vaccine*. 2019 Feb 4; 37(6):798–807. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.056.
28. Payne DC, Englund JA, Weinberg GA, Halasa NB. et al. Association of Rotavirus Vaccination With Inpatient and Emergency Department Visits Among Children Seeking Care for Acute Gastroenteritis, 2010–2016. *JAMA Netw Open*. 2019 Sep 4; 2(9):e1912242. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12242.
29. Ballard SB, Requena D, Mayta H, Sanchez GJ. et al. Enteropathogen Changes After Rotavirus Vaccine Scale-up. *Pediatrics*. 2022 Jan 1; 149(1):e2020049884. doi: 10.1542/peds.2020-049884.
30. Rönnelid Y, Bonkougou IJO, Ouedraogo N, Barro N, Svensson L, Nordgren J. Norovirus and rotavirus in children hospitalised with diarrhoea after rotavirus vaccine introduction in Burkina Faso. *Epidemiol Infect*. 2020 Oct 1; 148:e245. doi: 10.1017/S0950268820002320.
31. Amodio E, D'Anna A, Verso MG, Leonforte F, Genovese D, Vitale F. Rotavirus vaccination as a public health strategy to reduce the burden of hospitalization: The field experience of Italy (2008–2018). *J Med Virol*. 2023 Aug; 95(8):e29000. doi: 10.1002/jmv.29000.
32. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmiedle-Loss B, Vecsei A, Kollaritsch H. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011 Mar 24; 29(15):2791–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.01.104.
33. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul; 30(7):e120–5. doi: 10.1097/INF.0b013e318214b811.
34. Gower Ch.M., Stowe J, Andrews NJ, Dunning J, Ramsay ME, Ladhani ShN. Sustained Declines in Age Group-Specific Rotavirus Infection and Acute Gastroenteritis in Vaccinated and Unvaccinated Individuals During the 5 Years Since Rotavirus Vaccine Introduction in England. *Clinical Infectious Diseases*. 2022; 74(3):437–445. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab460>
35. Pindych T, Tate JE, Parashar UD. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States — vaccine uptake, effectiveness, and impact. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Jul; 17(7):593–606. doi: 10.1080/14760584.2018.1489724.
36. Yuzhakova A.G., Martynova G.P. Vaccine prevention of rotavirus infection: Social significance and effectiveness. *Journal Infectology*. 2017; 9(2):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-65-71>
37. Smirnova S.S., Golubkova A.A., Koltunov S.V. Experience of Vaccination against Rotavirus Gastroenteritis in the Sverdlovsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(3):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73>
38. Feklisova L.V., Shapovalova R.F. The Results of the Mass Immunization Program against Rotavirus Infection of Children of the First year of Life in a Separate Territory of the Moscow Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18(4):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81>
39. Newall A.T., Leong RN, Reyes JF, Curns AT, et al. Rotavirus Vaccination Likely to Be Cost Saving to Society in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 73(8):1424–1430. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab442>
40. Hansen Edwards C, de Blasio BF, Salamanca BV, Flem E. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PLoS One*. 2017 Aug 17; 12(8):e0183306. doi: 10.1371/journal.pone.0183306.
41. Debellut F, Clark A, Pecenka C, Tate J, Baral R, Sanderson C, Parashar U, Kallen L, Atherly D. Re-evaluating the potential impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in 73 Gavi countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2019 Dec; 7(12):e1664–e1674. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30439-5.
42. Lusvan ME, Debellut F, Clark A, Demberelsuren S, Otgonbayar D, Batjargal T, Purevsuren S, Groman D, Tate J, Pecenka C. Projected impact, cost-effectiveness, and budget implications of rotavirus vaccination in Mongolia. *Vaccine*. 2019 Feb 4; 37(6):798–807. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.056.

Статья поступила 12.09.24

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.



Семейный очаг сочетанного течения коклюша и кори

Попова О. П.¹, Бунин С. В.², Федорова И. М.³, Котелева С. И.³, Швецова Ю. В.², Кардонова Е. В.², Жарикова К. В.²

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

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ, Москва

³ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Заболеваемость коклюшем, как правило, выше официальных статистических цифр из-за гиподиагностики инфекции, прежде всего, у детей старшего возраста. Значительное повышение заболеваемости корью и коклюшем в последние годы нашло отражение в современной проблеме микст инфекций. Нам представилась возможность наблюдения за больными коклюшем в сочетании с корью в семейном очаге у двух непривитых сестер в возрасте 10 и 13 лет.

Ключевые слова: коклюш, кашель, корь, сыпь

Familial focus of combined course of whooping cough and measles: clinical observation

Popova O. P.^{1,2}, Bunin S. V.³, Fedorova I. M.², Koteleva S. I.², Shvetsova Ju. V.³, Kardonova Ye. V.³, Zharikova K. V.³

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

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

³Infectious Clinical Hospital No 1, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation

The incidence of whooping cough is usually higher than the official statistics due to underdiagnosis of the infection, especially in older children. The significant increase in the incidence of measles and whooping cough in recent years has been reflected in the modern problem of mixed infections. We had the opportunity to observe patients with whooping cough combined with measles in a family outbreak in two unvaccinated sisters aged 10 and 13.

Keywords: whooping cough, cough, measles, rash

Для цитирования: Попова О.П., Бунин С.В., Федорова И.М., Котелева С.И., Швецова Ю.В., Кардонова Е.В., Жарикова К.В. Семейный очаг сочетанного течения коклюша и кори. Детские инфекции. 2024; 23(4):54-56. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-54-56

For citation: Popova O.P., Bunin S.V., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Shvetsova Ju.V., Kardonova Ye.V., Zharikova K.V. Familial focus of combined course of whooping cough and measles: clinical observation. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):54-56. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-54-56

Информация об авторах:

Попова Ольга Петровна (Popova O.), д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО; doctorpopova@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-1772-5978>

Бунин Сергей Валерьевич (Bunin S.), зав. 9-м инфекционным педиатрическим отделением ИКБ №1; bunin_sergey72@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7474-6292>

Федорова Ирина Михайловна (Fedorova I.), к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского;

vestnik-07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0335-2752>

Котелева Светлана Игоревна (Koteleva S.), к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского;

felileo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-2234>

Швецова Юлия Вячеславовна (Shvetsova Yu.), врач-педиатр 9-го инфекционного педиатрического отделения ИКБ №1; juliasvetsova1983@gmail.ru;

<https://orcid.org/0009-0004-0151-7164>

Кардонова Елена Викторовна (Kardonova Ye.), к.м.н., зав. организационно-методическим отделом по инфекционным болезням ИКБ №1;

rijczrjn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8248-0498>

Жарикова Ксения Викторовна (Zharikova K.), врач-педиатр 9-го инфекционного педиатрического отделения ИКБ №1; doctorzharikova@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0006-7317-4492>

Коклюш не теряет высокую значимость в инфектологии. Истинная заболеваемость при этом, как правило, выше официальных статистических цифр из-за гиподиагностики инфекции, прежде всего, у детей старшего возраста. Несмотря на то, что инфекция во всех возрастных группах сохраняет свои типичные клинические черты, диагноз устанавливается несвоевременно. В практической медицине наиболее часто это связано с недооценкой возможности заболевания коклюшем детей старшего возраста, ранее привитых против коклюша [1, 2, 3, 4].

Важное место в проблеме коклюша занимают микст инфекции, развитие которых обусловлено доказанными многочисленными исследованиями иммунологическими нарушениями у этих больных [5]. Многолетние наблюдения показали, что характер ассоциации у больных коклюшем соответствует спектру циркулирующей инфекционной патологии в популяции [6, 7]. Эпидемиологическая ситуация, как в целом в Российской Федерации, так и в Москве, в 2023–2024 г. характеризовалась высокими показателями заболеваемости как коклюшем, так и корью. Так, заболева-

емость коклюшем в 1-м полугодии 2024 года была ещё выше, чем в 2023 г., составляя 27,11 против 8,36 на 100 тыс. населения (рост в 3,2 раза), корью 35,33 против 78,8 на тыс. населения (рост в 4,4 раза). Это нашло отражение в современной проблеме микст инфекций в последние годы, нам представилась возможность наблюдения за больными коклюшем в сочетании с коревой инфекцией.

С целью демонстрации приводим клинические примеры сочетанного течения среднетяжёлой формы коклюша и кори у 2-х больных из одной семьи, в возрасте 10 и 13 лет. Получено информированное согласие родителей.

Клинический случай. Девочка М., 10 лет, находилась на стационарном лечении ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ с 12.03. по 19.03.24 с диагнозом: корь, среднетяжёлая форма. Коклюш, среднетяжёлая форма.

Из анамнеза жизни установлено, что ребёнок от 2-й беременности без патологии, 2-х родов путём кесарева сечения. Развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ, бронхит. Не привита (отказ родителей).

Госпитализирована с жалобами на повышение температуры до 39°C в течение 4-х дней, сыпь, кашель с преобладанием в ночное время, со рвотой, насморк, выраженную слабость, отсутствие аппетита.

Анамнез заболевания: 19.02.24 г. появился сухой кашель на фоне нормальной температуры. Наблюдалась педиатром с диагнозом: ОРВИ, принимала амоксициллин, экстракт травы тимьяна ползучего + калия бромид (пертуссин), грамицидин С + цетилпиридиния хлорид (граммидин), но без существенного эффекта. Рентгенография органов грудной клетки от 25.02.24 без патологии. Кашель сохранялся, постепенно приобретая приступообразный характер, с 8.03.24 г. — со значительным усилением и учащением приступов на фоне повышения температуры до 39°C. Повторно осмотрена педиатром 9.03.24 г., диагноз: течение трахеобронхита. Терапия дополнена кларитромицином, бутамиратом (синекодом), ингаляциями с амброксолом, ипратропия бромид + фенотеролом. Несмотря на лечение, девочка высоко лихорадила все последующие дни, сохранялся частый приступообразный кашель с повторной рвотой, нарастала слабость. 11.03.24 обратили внимание на появление сыпи на лице и в области шеи, которая с 12.03.24 быстро распространилась на остальные участки тела, достигая нижних конечностей. Вызвана СМП, доставлена в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ с диагнозом: Корь. Трахеобронхит.

При поступлении состояние средней тяжести. Выражены симптомы интоксикации: вялая, резкая слабость, высоко лихорадит (до 39,5°C). На коже лица, ушной, заушной области, шеи, туловища, конечностей обильная пятнисто-папулезная сыпь. Склеры инъектированы. Зев гиперемирован, миндалины отёчные, без налёта. На слизистой полости рта с обеих сторон — пятна Филатова-Коплика. В лёгких дыхание жёсткое, ЧД до 20 в минуту. Хрипы не выслушивались. Сердечные тоны ясные, ритмичные, ЧСС до 86 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезёнка не увеличены.

С момента поступления обращали на себя внимание продолжительные приступы кашля с гиперемией лица, репризами, повторной рвотой, с усилением преимущественно в ночное время. Частота приступов достигала 20–22 раза в сутки, что убедительно свидетельствовало о течении среднетяжёлой формы коклюша с 19.02.24 с наслоением кори у непривитого ребёнка.

Данные рентгенографии грудной клетки от 13.03.24: умеренное усиление лёгочного рисунка. Умеренное расширение корней лёгких со снижением структурных видимых элементов. Обращало внимание, что гематологические показатели при поступлении в стационар были характерны для кори: ОАК от 13.03.24: гемоглобин — 123 г/л, эритроциты — $4,93 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $143,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,95 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 54,58%, лимфоциты — 34,2%, моноциты — 11,1%, эозинофилы — 0,2%. В динамике ОАК от 19.03.24: гемоглобин — 124 г/л, эритроциты — $4,96 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $447,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $8,70 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 66,3%, лимфоциты — 23,52%, моноциты — 8,8%, эозинофилы — 1,3%, базофилы — 0,1%. При серологическом исследовании методом ИФА на коклюш выявлены все классы иммуноглобулинов в диагностических значениях: IgG 99,41 ЕД/мл (полож. выше 10 ЕД/мл), IgM 2,16 (полож. выше 1,1 ЕД/мл), IgA 2,73 (полож. выше 1,1 ЕД/мл), что подтверждало клинический диагноз. Диагноз «корь» также был подтверждён методом ИФА выявлением IgM-антител от 18.03.24. Результаты ПЦР-исследования на возбудителей ОРВИ от 15.03.24 — отрицательные.

При иммунологическом исследовании 19.03.24 выявлены нехарактерная для коклюша лимфопения (1287 клеток в 1 мм^3 крови) и снижение абсолютного количества клеток во всех основных субпопуляциях. Так, обращало на себя внимание низкое содержание (%) и абсолютное количество клеток в 1 мм^3 крови) Т-хелперов (CD3+ CD4+) до 37% (476 кл. в 1 мм^3 крови) при норме 40–50% (1000–2600 кл.), NK-клеток до 10% (129 кл.) при норме 10–18% (350–600 кл.), а также снижено соотношение CD4+/CD8+ до 1,68 (норма 1,8–3,0). При оценке интерферонового статуса выявлены низкие показатели ИФН γ — 16 Ед/мл (норма 16–64 Ед/мл), а уровень ИФН α находился в пределах нормальных значений, 160 Ед/мл (норма 80–640).

Проведено лечение: декстроза 500 мл внутривенно, натрия хлорид 0,9%-й внутривенно, кларитромицин, лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные, ибупрофен + парацетамол, бутамират, тиоридазин, тобрамицин в конъюнктивальную полость, интерферон альфа-2b ректально, интерферон альфа-2b + дигенгидрамин в конъюнктивальную полость, ксилометазолин интраназально.

На фоне терапии отмечалась положительная динамика. Каких-либо особенностей в клиническом течении кори не выявлено: нормализация температуры отмечалась на 3-и сутки пребывания в стационаре в сочетании с закономерным угасанием сыпи (до стадии депигментации на момент выписки), уменьшением других проявлений инфекции. Приступы кашля наряду с этим стали значительно реже, короче, более продуктивного характера. Постепенно улучшалось самочувствие, восстановился аппетит.

Выписана под наблюдение участкового педиатра 19.03.24 на амбулаторное долечивание.

21.03.24 в отделение госпитализирована сестра пациентки, Д., 13 лет, с направляющим диагнозом: Коклюш. Корь.

Жалобы при поступлении на сильный кашель, слабость, повышение температуры, насморк, сыпь.

Анамнез жизни без особенностей. Привита только БЦЖ в роддоме.

Данные анамнеза заболевания свидетельствовали, что заболела 17.03.24, когда появился сухой кашель, боли в горле в сочетании с повышением температуры тела до 39°C. Кашель усиливался, в связи с чем, учитывая наличие контакта с сестрой, больной коклюшем, 20.03.24 назначен клацид. С 21.03.24 г. появились высыпания на лице, которые быстро и интенсивно распространились на все участки тела. Вызвана СМП, доставлена в ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ.

Состояние при поступлении средней тяжести. Высоко лихорадила (до 39–39,5°C). Наряду с этим беспокоил кашель — частый, приступообразный, с выраженной гиперемией лица, репризами, чаще в ночное время, до 18–20 раз в сутки. На коже лица, туловища и конечностей обильная пятнисто-папулезная сыпь. Явления конъюнктивита. Зев умеренно гиперемирован. Слизистые полости рта чистые. В лёгких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались, ЧД до 22 в минуту. Сердечные тоны ясные, тахикардия до 110 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезёнка не увеличены.

При исследовании в ОАК от 22.03.24 гемоглобин — 131 г/л, эритроциты — $4,34 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $184,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $3,92 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 65,1%, лимфоциты — 29,0%, моноциты — 5,2%, эозинофилы — 0,3%. В динамике ОАК от 24.03.24 гемоглобин — 122 г/л, эритроциты — $4,04 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $212,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $6,1 \times 10^9/л$, нейтрофилы — 22,7%, лимфоциты — 55,7%, моноциты — 16,0%, эозинофилы — 0,8%, базофилы — 0,29%. Диагноз «корь» был подтверж-

дён методом ИФА от 24.03.24 г. Результаты ПЦР-исследования на *B. pertussis* и возбудителей ОРВИ от 22.03.24 отрицательные. При рентгенологическом исследовании грудной клетки 22.03.24 воспалительных изменений не выявлено.

Комплекс проведённой в стационаре терапии включал азитромицин, лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные, ибупрофен + парацетамол, бутамират, тиоридазин, интерферон альфа-2b ректально, интерферон альфа-2b + дифгидрамин в конъюнктивальную полость, ксилметазолин интраназально. С клиническим улучшением 26.03.24 выписана на амбулаторное долечивание.

В последующем, 19.09.2024 г., было проведено катamnестическое клинико-иммунологическое исследование, при котором установлено, что приступообразный характер кашля у пациенток исчез через 2 недели после выписки из стационара, а с мая месяца кашля не отмечалось. При обследовании методом ИФА на коклюш у девочки М., 10 лет выявлены IgG 59,3 Ед/мл, у Д., 13 лет IgG 5,3 Ед/мл, что свидетельствовало о формировании постинфекционного иммунитета к коклюшу у непривитых детей. Вместе с тем полученные результаты обосновывали необходимость серологического исследования пациентки Д., 13 лет в динамике. Иммунологические параметры характеризовались сохранением некоторых изменений в субпопуляционном составе лимфоцитов. Так, у М., 10 лет, сохранялось низкое содержание В-клеток (CD19+) (%) и абсолютное количество клеток в 1 мм³ крови до 12% (248 кл. в 1 мм³ крови) при норме 11–22% (400–900 кл.), NK-клеток до 8% (165 кл.) (нормальные показатели представлены выше). У Д., 13 лет, также выявлено низкое содержание В-клеток (CD19+) до 5% (105 кл. в 1 мм³ крови) и незначительное снижение соотношения CD4+/CD8+ (1,73 при норме 1,6–3,00). При оценке интерферонового статуса у обеих пациенток дан-

ные соответствовали нормальным показателям: у М., 10 лет ИФНγ — 64 Ед/мл, ИФНα — 160 Ед/мл; у Д., 13 лет ИФНγ — 128 Ед/мл (норма 16–64 Ед/мл), ИФНα — 160 Ед/мл (норма 80–640 Ед/мл).

Закключение

Коклюш остаётся важной проблемой здравоохранения во всем мире. Хотя клиника коклюша хорошо изучена, диагностические аспекты этой инфекции сохраняют свою актуальность. Представленный клинический случай заболевания 10-летней пациентки демонстрирует, что на амбулаторном этапе, несмотря на типичный симптомокомплекс, коклюш не был диагностирован. Наслоение кори на его течение способствовало усилению проявлений этой инфекции, утяжелению и учащению приступов кашля с нарушением самочувствия. Наряду с этим, безусловно, ассоциация кори с коклюшем способствовала более тяжёлому её течению, что послужило показанием для госпитализации. Тяжесть заболевания в итоге была обусловлена сочетанием 2-х вакциноуправляемых инфекций, но больная не была привита. Тесный семейный контакт способствовал заболеванию непривитой также сестры 13 лет, тоже коклюшем в сочетании с корью. Представленные клинические примеры в очередной раз убедительно подтверждают высокую значимость вакцинопрофилактики. Катamnестическое исследование показало, что после перенесенных инфекций сохранялись некоторые вторичные иммунологические нарушения.

Своевременная клинико-лабораторная диагностика различных вариантов микст инфекций при коклюше с учётом современной структуры инфекционных агентов имеет большое значение, так как это является одним из способов оптимизации адекватной терапии и прогноза заболевания.

Список литературы:

- Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпович Г.С., Панасенко Л.М., Михайленко М.А., Помогаева А.П. Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики коклюша на современном этапе. *Лечащий врач*. 2019; 1:14–19.
- Богвилене Я.А., Мартынова Г.П., Евреимова С.В., Комарова Б.Л., Карасев А.В. 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>
- Бабаченко И.В. Клинико-эпидемиологическая эволюция коклюша на фоне массовой вакцинопрофилактики. *Поликлиника*. 2021; 1:57–63.
- Басов А.А., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Зекорева А.Х. Проблема коклюша в некоторых регионах мира. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2):354–362. DOI:10.15789/2220-7619-2019-2-354-362
- Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(6):98–104. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104
- 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
- Macina D, Evans KE. Bordetella pertussis in school-age children, adolescents and adults: a systematic review of epidemiology and mortality in Europe. *Infect. Dis. Ther.* 2021; 10(4):2071–2118. doi: 10.1007/s40121-021-00520-9.

References:

- Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpovich G.S., Panasenko L.M., Mikhailenko M.A., Pomogaeva A.P. Urgent issues of epidemiology, clinical picture, diagnostics and prevention of pertussis at the present stage. *Lechashchiy Vrach*. 2019; 1:14–19. (In Russ.)
- Bogvilene Y.A., Martynova G.P., Evreimova S.V., Komarova B.L., Karasev A.V. Whooping cough in children: clinical and epidemiological features, possibilities of vaccine prevention at the present stage. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika=Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021; 20(6):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-56-62>
- Babachenko I.V. Clinical and epidemiological evolution of whooping cough against the background of mass vaccine prevention. *Poliklinika*. 2021; 1:57–63. (In Russ.)
- Basov A.A., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Zekoreva A.K. The problem of pertussis in some regions of the world. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9(2):354–362. (In Russ.) DOI:10.15789/2220-7619-2019-2-354-362
- Babachenko I.V., Nesterova Y.V., Skripchenko N.V. Clinical and laboratory peculiarities of whooping cough in children of different age groups. *Pediatrics imeni G.N. Speranskogo=Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99(6):98–104 (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104
- Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Dracheva N.A., Vartatyan R.V., Bunin S.V. Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(5):82–87. (In Russ.) DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87
- Macina D, Evans KE. Bordetella pertussis in school-age children, adolescents and adults: a systematic review of epidemiology and mortality in Europe. *Infect. Dis. Ther.* 2021; 10(4):2071–2118. doi: 10.1007/s40121-021-00520-9.

Статья поступила 09.09.24

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.

Церебральные нарушения как осложнение коклюша у ребенка до года

Пузырёва Л. В.^{1,2}, Ларькин В. И.^{1,2}, Мишкин В. В.², Пимов С. Г.², Ларькин И. И.^{1,2}, Шеффер Е. П.², Пайманова Л. Н.¹, Гашина Е. А.¹, Лобова Е. Ф.¹, Сабаяева Н. А.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

²БУЗ Омской области Городская детская клиническая больница № 3, Омск, Россия

Коклюш относится к широко распространённым инфекционным заболеваниям, проявления которого варьируют от неспецифического кашля до угрожающих жизни состояний с развитием апноэ, гипоксическим поражением ЦНС, дыхательной недостаточности, особенно у детей раннего возраста. На фоне течения тяжёлой формы коклюша могут наблюдаться кровоизлияния различного характера, в том числе и в головной мозг.

В статье описан клинический случай церебрального нарушения у ребенка до года, который связывают с коклюшем. У ребенка через сутки после выписки из инфекционного стационара возник генерализованный судорожный приступ. Клинико-инструментальные и объективные данные позволили установить диагноз: острое нарушение мозгового и спинального кровообращения по геморрагическому типу. Субарахноидальное кровоизлияние. Анемия тяжелой степени. Судорожный синдром. Коклюш. В последующем в динамике отмечалось развитие признаков гидроцефалии, с дальнейшим формированием множественных кист и гемитрофией правого полушария головного мозга.

Ключевые слова: коклюш, церебральные нарушения, гипоксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, геморрагический некротический энцефалит

Cerebral disorders as a complication of whooping cough in a child under one year old

Puzyreva L. V.^{1,2}, Larkin V. I.^{1,2}, Mishkin V. V.², Pimov S. G.², Larkin I. I.^{1,2}, Schaefer E. P.², Paimanova L. N.¹, Gashina E. A.¹, Lobova E. F.¹, Sabaeva N. A.^{1,2}

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

²City Children's Clinical Hospital No. 3, Omsk, Russia

Whooping cough is a widespread infectious disease, the manifestations of which vary from nonspecific cough to life-threatening conditions with the development of apnea, hypoxic damage to the central nervous system, and respiratory failure, especially in young children. Against the background of a severe form of whooping cough, hemorrhages of various types can be observed, including in the brain.

The team of authors describes a clinical case of cerebral impairment in a child under one year of age, which is associated with whooping cough. A day after discharge from the infectious diseases hospital, the child developed a generalized convulsive attack. Clinical, instrumental and objective data allowed us to establish a diagnosis: acute disorder of cerebral and spinal circulation of the hemorrhagic type. Subarachnoid hemorrhage. Severe anemia. Convulsive syndrome. Whooping cough. Subsequently, the development of signs of hydrocephalus was observed over time, with the further formation of multiple cysts and hemiatrophy of the right hemisphere of the brain.

Keywords: whooping cough, cerebral disorders, hypoxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, hemorrhagic necrotizing encephalitis

Для цитирования: Пузырёва Л.В., Ларькин В.И., Мишкин В.В., Пимов С.Г., Ларькин И.И., Шеффер Е.П., Пайманова Л.Н., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф., Сабаяева Н.А. Церебральные нарушения как осложнение коклюша у ребенка до года. Детские инфекции. 2024; 23(4):57-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-57-62

For citation: Puzyreva L.V., Larkin V.I., Mishkin V.V., Pimov S.G., Larkin I.I., Schaefer E.P., Paimanova L.N., Gashina E.A., Lobova E.F., Sabaeva N.A. Cerebral disorders as a complication of whooping cough in a child under one year old. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):57-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-57-62

Информация об авторах:

Пузырева Лариса Владимировна (Puzyreva L.), д.м.н., доцент, зав. кафедрой детских инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; puzirevalv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0495-3645>

Ларькин Валерий Иванович (Larkin V.), д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Омский государственный медицинский университет; larkin_valery@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6856-5062>

Мишкин Владислав Васильевич (Mishkin V.), к.м.н., зав. отделением нейрохирургии ГДКБ № 3; pimov31@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5034-3357>

Пимов Степан Геннадьевич (Pimov S.), врач нейрохирург, ГДКБ № 3; pimov31@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-7516-2710>

Ларькин Игорь Иванович (Larkin I.), д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Омский государственный медицинский университет; larkinomsk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9872-9881>

Шеффер Екатерина Петровна (Schaefer E.), зам. главного врача по медицинской части ГДКБ № 3; ekaterina.shefer.1973@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5759-6288>

Пайманова Людмила Николаевна (Paimanova L.), к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; l.paimanova@yandex.ru

Гашина Елена Александровна (Gashina E.), к.м.н., 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 кафедры детских инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; lobova-lf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4315-5120>

Сабаяева Наталья Андреевна (Sabaeva N.), врач-инфекционист отделения воздушно-капельных инфекций ГДКБ № 3; ns1702@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5926-5250>

Коклюш относится к широко распространённым инфекционным заболеваниям, проявления которого варьируют от неспецифического кашля до угрожающих жизни состояний с развитием апноэ, гипоксическим поражением ЦНС, дыхательной недостаточности, особенно у детей раннего возраста [1, 2]. Диагноз основывается

на клинических симптомах и данных лабораторных исследований, среди которых в настоящее время наиболее часто применяется метод ПЦР.

Коклюш следует рассматривать как инфекцию, с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС), что связано с формированием доми-

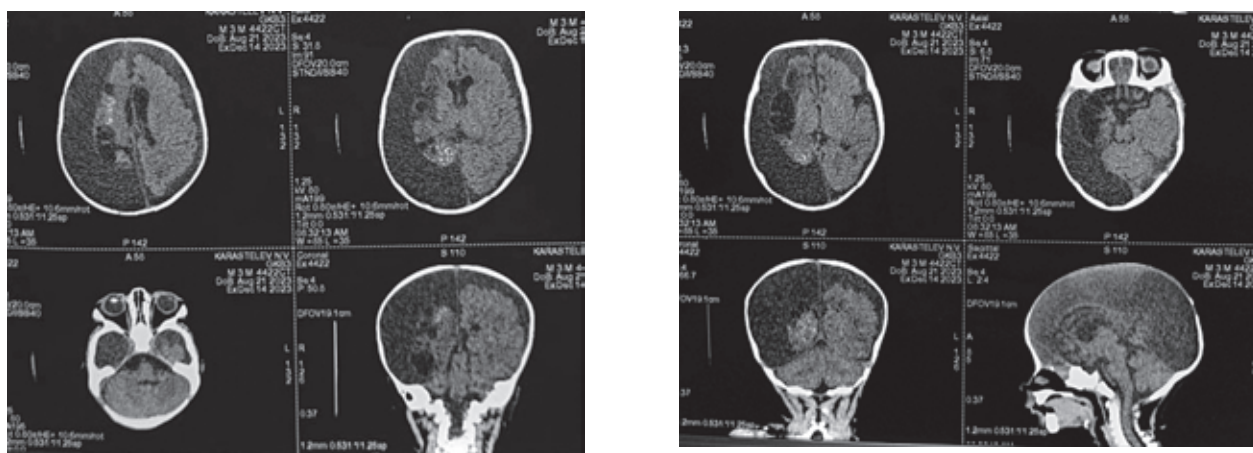


Рисунок 1. Результат МСКТ исследования у пациента Н., от 14.12.2023 г.
Figure 1. Result of MSCT examination of patient N., dated 12.14.2023

нантного очага в дыхательном центре продолговатого мозга. У детей до года с тяжёлыми формами заболевания частыми клиническими проявлениями коклюша являются апноэ, что приводит к гипоксии тканей. Как результат действия токсинов *Bordetella pertussis* развиваются гемодинамические расстройства с усилением гипоксии тканей, повышается проницаемость сосудистой стенки, с проявлениями геморрагического синдрома в некоторых случаях [3]. Осложнения от коклюша у детей до года могут возникать как в период спазматического кашля, так и в периоде выздоровления [4].

Гипоксическая ишемия головного мозга встречается у детей до года по разным обстоятельствам. Одной из основных причин церебральной дисфункции у недоношенных новорожденных является гипоксия, что приводит к высокой смертности и заболеваниям ЦНС [5]. Другой причиной являются возбудители инфекционных заболеваний, например вирусы простого герпеса, цитомегаловирус, вирус краснухи, токсоплазма [6] и *Bordetella pertussis* [7, 8]. Существует мнение, что железодефицитная анемия усиливает количество апноэ у детей до года. Предположительно роль железа обусловлена тем, что оно является кофактором в метаболизме катехоламинов и функции нейротрансмиттеров [9].

Цель: описать клинический случай повреждения головного мозга у ребенка 1,5 месяцев на фоне течения тяжёлой формы коклюша.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирован клинический случай острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу с последующим развитием энцефаломалации у ребенка до года с лабораторно подтвержденной коклюшной инфекцией, находившегося на лечении в БУЗОО «ГДКБ № 3». Лабораторная диагностика (методами ПЦР, ИФА) проводилась в ООО «Инвитро». Получено информированное согласие.

Клинический случай. Пациент Н., 21.08.23 года рождения, родился от 1 беременности, 1 родов в 39 недель. У матери во 2-й половине беременности наблю-

дался бронхит. Вес при рождении 3260 г, рост 50 см, окружность головы 34 см. Прикладывание к груди в родильном зале. При поступлении в родильный дом был выявлен положительный тест на SARS COV-2 методом ПЦР диагностики из зева и носоглотки. Вредные привычки: курение матери во время беременности и во время кормления; профессиональный контакт с вредными химическими веществами. Аллергологический анамнез не отягощен. После рождения у ребенка отмечалась неонатальная желтуха (уровень гипербилирубинемии 86 мкмоль/л, АСТ 51 Ед/л, АЛТ 55 Ед/л, ГГП 57,5 Ед/л), выписан домой на 6 сутки. На естественном вскармливании с рождения. Нейросонография в 1 месяц — без патологии.

Пациент Н., поступил по неотложной помощи 08.10.23 г. в 23.10 с жалобами на приступообразный кашель, посинение лица, рвоту. В приемном отделении наблюдался спастический кашель с репризами и апноэ до 30 секунд.

Из анамнеза известно, что заболел около 7 дней назад, когда появился периодический кашель, который с каждым днем учащался и стал усиливаться в вечернее и ночное время последние два дня. Температура ребенка была в норме. Примерно с 21.00 часов 08.10.23 у ребенка стали отмечаться приступы кашля с цианозом лица, дважды со рвотой. Мать вызвала бригаду скорой медицинской помощи, ребенок доставлен в инфекционный стационар с предварительным диагнозом: коклюш.

Госпитализирован в отделение реанимации инфекционного стационара, где получал лечение: (цефтриаксон 80 мг/кг, фенobarбитал 0,0025 мг x 2 раза, дексаметазон 0,3–0,5 мг/кг в сутки, увлажненный кислород). В реанимационном отделении характер кашля был следующим: до 15 приступов днем и до 10 ночью, во время приступа 5–7 реприз, апноэ 3 раза до 5–7 секунд, при нормальной температуре тела. Катаральный синдром не отмечался. Аппетит был сохранён, находился на смешанном вскармливании. В легких аускультативно дыхание пуэрильное, хрипы проводного характера. ЧДД 32 в минуту, SpO₂ — 98%. Тоны сердца ясные, ритм правильный,

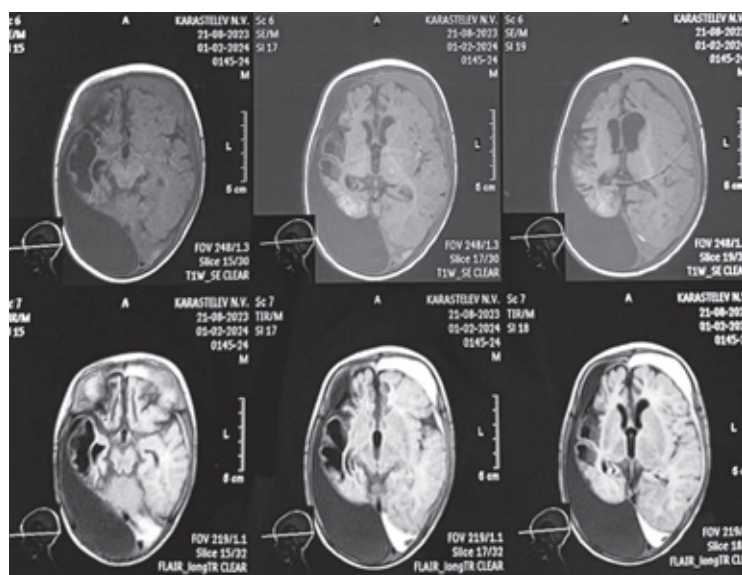


Рисунок 2. Результат МСКТ исследования у пациента Н., от 01.02.2024 г.

Figure 2. Result of MSCT examination of patient N., dated 01.02.2024

ЧСС 120 в минут. Живот без особенностей. Стул кашицеобразный, 1–2 раза в день. Неврологический статус ребенка соответствовал возрасту.

ПЦР диагностика из носоглотки на *Bordetella pertussis* от 09.10.23 — результат положительный, ИФА от 09.10.23: Anti-*Bordetella pertussis* IgA — выявлены, anti-*Bordetella pertussis* IgG — не обнаружены. Результат бактериологического метода исследования от 09.10.23 отрицательный. Общий анализ крови — при поступлении: Hb — 143 г/л, эритроциты — $3,77 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $25,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 367×10^9 /л, СОЭ — 3 мм/час, С/я — 20%, лимфоциты — 73%, моноциты — 7%.

Из реанимации ребенок переведен в отделение на 6 сутки с положительной клинико-лабораторной динамикой. Спастический кашель сохранялся до 12 раз в сутки, репризы по 3–4 раза, апноэ не повторялось. Общий анализ крови от 20.10.23: Hb 132 г/л, эритроциты (Эр.) — $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты (Л) — $12,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 380×10^9 /л, СОЭ — 4 мм/час, С/я — 40%, лимфоциты — 51%, моноциты — 6%, эозинофилы — 3%. НСГ не проводилась, т.к. не было показаний для данного исследования. Выписан из стационара 20.10.23 (12 к/дней) по заявлению матери в удовлетворительном состоянии.

Повторная госпитализация по неотложной помощи через сутки, 22.10.23 г., когда на фоне повышения температуры тела до $38,0^\circ\text{C}$ отмечался генерализованный судорожный приступ. Травму головы, падение ребенка мать отрицала. Окружность головы 40 см (+ 6 см за 2 месяца!).

По результатам нейросонографии от 22.10.2023 получены признаки субарахноидального кровоизлияния, отека борозд и извилин справа. МСКТ от 22.10.2023: признаки острой субдуральной гематомы лобно-височно-теменной области справа и затылочной области справа, латеральное смещение срединных структур до 2 мм. В анализах крови снижение Hb — 68 г/л, Эр — $2,2 \times 10^{12}$ /л, Л — $18,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты —

410×10^9 /л, СОЭ — 6 мм/час, П/я — 2%, С/я — 44%, Л — 42%, М — 8%, Э — 4%. На основании вышеизложенного был установлен диагноз: Острое нарушение мозгового и спинального кровообращения по геморрагическому типу. Субарахноидальное кровоизлияние. Анемия тяжелой степени. Судорожный синдром. Коклюш, течение. Ребенок переведен в отделение реанимации хирургического стационара, где получал консервативное лечение в течение 10 дней. Сохранялся приступообразный кашель до 5 раз в сутки, в основном с 21.00 до 24.00 без реприз и апноэ.

После перевода в отделение нейрохирургии мать от дополнительных исследований и продолжения лечения отказалась, в связи с чем, ребенок выписан по заявлению. Было рекомендовано сделать МСКТ головного мозга (выдан талон) через 3 недели, с обязательной консультацией детского нейрохирурга.

Мать обследование ребенку не провела, на консультацию к нейрохирургу не явилась, т.к. посчитала, что ребенок развивается правильно. Внезапное поступление в стационар 13.12.2023 (через 1,5 мес.) с жалобами на быстрый прирост головы в окружности, срыгивание после кормления.

Физикальное обследование: без особенностей. Неврологический статус: ребенок в сознании. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели D = S. Зрачки D = S. Фотореакция прямая сохранена, содружественная не нарушена. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагм не определяется. Лицо симметричное. Язык по средней линии в ротовой полости. Брюшные рефлексы D = S, умеренные. Сухожильные рефлексы D = S, оживлены. Локально: окружность головы 45,5 см (прирост + 5,5 см за 1,5 мес. и + 11,5 см. с рождения!). Большой родничок 3 x 3 см, не выбухает, умеренно напряжен.

Общий анализ крови от 14.12.2023: Hb — 103 г/л, Эр — $3,65 \times 10^{12}$ /л, Л — $3,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 204×10^9 /л, СОЭ — 2 мм/ч, Б — 1%, С/я — 22%, Л —

69%, М — 8%. Общий анализ мочи без особенностей. Биохимический анализ крови от 14.12.2023: общий белок — 54 г/л, альбумин — 32 г/л, билирубин общий — 9,2 мкмоль/л, АЛАТ — 16 Е/л, АСАТ — 11 Е/л, креатинин — 66 мкмоль/л, мочевины — 2,3 ммоль/л, калий — 5,6 ммоль/л, натрий — 139 ммоль/л, глюкоза — 4,69 ммоль/л, ПО — 1,0, МНО — 1,0.

НСГ от 13.12.2023: УЗ картина двустороннего субдурального выпота, больше справа, кистозно-атрофических изменений правой гемисферы, асимметричной дилатации боковых желудочков.

ЭКГ от 13.12.2023: синусовый ритм с ЧСС 166—116 в минуту, тахикардия. Вертикальное положение ЭОС. Изменения в миокарде.

При МСКТ исследовании от 14.12.2023 г. выявлены признаки последствий ОНМК по геморрагическому типу с формированием правосторонней кистозной гемиатрофии и сохраняющегося геморрагического пропитывания правой лобно-теменной и затылочной долей на фоне АВМ; кистозно-атрофических изменений теменно-затылочной доли левого полушария мозга; массивного двустороннего субдурального скопления; расхождения швов черепа.

Дискутабельна была причина гиперпродукции ликвора, в связи с чем, было решено обследование пациента на инфекционные заболевания. ПЦР ликвора (кач.) от 15.12.23: *Mycobacterium tuberculosis complex* ДНК, *Chlamydia trachomatis* ДНК, *Toxoplasma gondii* ДНК, *Herpes simplex virus I, II* ДНК, *Cytomegalovirus* ДНК, *Epstein Barr virus* ДНК — не обнаружено; ДНК *Bordetella pertussis*, *parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella spp.* — не обнаружено. Бактериологический посев ликвора от 11.01.2024: роста бактерий нет.

Проводилась диагностика аутоиммунного энцефалита. Ликвор и кровь на АТ NMDA рецептору от 15.12.23: — не обнаружено.

Заключение нейроофтальмолога от 17.01.24 г.: ангиопатия сетчатки обоих глаз. Группа риска по атрофии зрительного нерва справа.

В связи с приростом размеров головы, выраженной отрицательной динамики по НСГ с признаками двустороннего субдурального выпота, больше справа, кистозно-атрофических изменений правой гемисферы, асимметричной дилатации боковых желудочков, а также перенесенного ОНМК в анамнезе, консилиумом врачей было рекомендовано оперативное лечение в виде установки длительного субдурального дренажа справа.

15.12.23 г. установлен субдуральный дренаж. Получен ксантохромный ликвор, вытекающий под давлением. Дистальный отдел дренажа выведен через контр-апертуру в правой теменно-затылочной области. Ежедневно по дренажу наблюдался отток ликвора до 35 мл, ксантохромного цвета, с лимфоцитарным цитозом от 800 до 315 кл. в 3-х полях зрения. Окружность головы с 45,5 см уменьшилась до 42,5 см. Удаление дренажа 11.01.24 г.

ИФА от 15.01.2024: антитела класса G (IgG) к цитомегаловирусу — обнаружены, антитела класса M (IgM) — не обнаружены, антитела класса M (IgM) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр в крови — обнаружены; антитела класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр в крови — обнаружены; антитела класса G (IgG) к вирусу простого герпеса I—II типов — обнаружены; антитела класса A (IgA) и класса M (IgM) к вирусу простого герпеса I—II типов — не обнаружены, антитела класса G (IgG) к вирусу герпеса человека VI типа — не обнаружены, антитела класса M (IgM) и G (IgG) к токсоплазме — не обнаружены. Индекс авидности антител класса G (IgG avidity) к цитомегаловирусу — 89,0%, к вирусу простого герпеса I—II типа — 87%; к вирусу Эпштейна-Барр — 91%.

19.01.24 г. в операционной проведена пункция субдурального пространства справа. Установлен вентрикулярный дренаж (Medtronic).

Неврологический статус от 20.01.24: ребенок в сознании. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели D = S. Зрачки D = S. Фотореакция, прямая сохранена, содружественная не нарушена. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагм не определяется. Лицо симметричное. Язык по средней линии в ротовой полости. Тонус мышц дистоничный. Тракция за ручки с провисанием головы. Опоры на стопы нет. Брюшные рефлексы D = S, умеренные. Сухожильные рефлексы D = S, оживлены.

На МСКТ в динамике от 01.02.24 г. признаки обширных кистозно-атрофических и глиозных изменений преимущественно правого полушария головного мозга; оболочечных гигром справа и слева; сочетанной асимметричной гидроцефалии.

Большой неоднократно обсуждался на консилиуме с привлечением детских нейрохирургов, инфекционистов. Проводилось лечение антибактериальными препаратами, ацикловиром в возрастной дозировке 21 день, 2 курса введения иммуноглобулина человеческого нормального (октагам) 1 г/кг массы тела. Гиперпродукция ликвора не прекращалась. Отмечалось увеличение размеров желудочков мозга и прирост головы до 46—47 см в окружности.

С учетом результатов обследования выставлен диагноз: Сочетанная прогрессирующая гиперсекреторная гипертензионная гидроцефалия, гемиатрофия правого полушария головного мозга в раннем восстановительном периоде нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием субдуральной гематомы лобно-височно-теменной области справа, после перенесенного коклюша. Анемия средней степени тяжести. Прогноз неблагоприятный. Рекомендовано проведение ликворошунтирующей операции. В дальнейшем проведено оперативное лечение субдурально-атриальное шунтирование справа.

Обсуждение

Высокий рост заболеваемости коклюшем отмечен не только в Омской области, но и в Российской

Федерации. В 2023 г. рекордные значения заболеваемости составили 19,0 на 100 тыс. населения. Основными причинами явились низкий охват населения вакцинацией и высокая восприимчивость пациентов после пандемии COVID-19 [10].

Клинические проявления коклюша наиболее ярко проявляются у детей. Дети до года отличаются тяжелым течением и развитием летальных исходов. Так, среди госпитализированных пациентов тяжелые формы коклюша наблюдались у 38,0% детей в возрасте от 1 до 3-х месяцев [11].

Описанный случай нам кажется интересным. Геморрагический синдром у детей до года на фоне коклюша встречается гораздо чаще, чем у детей в других возрастных группах. Во время апноэ происходит гипоксическое повреждение мозга, что сказывается на постнатальном созревании нейронов [12]. Кроме того, интересными являются данные о наличии желтухи у новорожденного, что возможно было клиническим проявлением нераспознанной внутриутробной инфекции, на пример цитомегаловирусной с проявлениями гепатита.

Различные инфекционные агенты усиливают повреждение эндотелия сосудов. В нашем случае, мы точно знаем о воздействии коклюшного токсина, особенностью которого является усиление чувствительности эндотелия к гистамину и серотонину. За счет нарушения альвеоларно-капиллярной диффузии газов в крови снижается уровень кислорода. Суммарно эти факторы приводят к гипоксии тканей, в том числе нейронов, особенно у детей до года в период постнатального созревания ЦНС. Считается, что гипоксия при коклюше встречается всегда, но клинические проявления зависят от возраста пациента, от степени повреждения головного мозга [2, 3, 12, 13].

В раннем восстановительном периоде нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу у ребенка сформировались двусторонние субдуральные скопления и была выявлена гиперпродукция ликвора, которые привели не только к увеличению головы ребенка, но и к сдавлению вещества мозга, что привело к формированию мультикистозной энцефаломалии и атрофии головного мозга.

Мультикистозная энцефаломалия — это осложнение гипоксии головного мозга, которая возникает чаще интранатально. Известно, что полушария головного мозга страдают сильнее, чем мозжечок, при этом поражение всегда ассиметричное. Степень кистозных изменений не коррелирует ни с возрастом, в котором произошло повреждение мозга, ни с периодом выхаживания младенцев [15]. Большинство авторов считают, что характер церебральных изменений связан с типом повреждения (гипоксией и /или ишемией) [5]. Некоторые авторы указывают, что мультикистозная энцефаломалия характеризуется фатальным проявлением, быстрым повреждением базальных ганглий и таламуса, при нормальном цитозе в ликворе [16]. В нашем случае у ребенка в правом полушарии сформировались обширные кистозно-атрофические изменения, что может быть ин-

терпретировано как мультикистозная энцефаломалия, однако сохранялся длительно время плеоцитоз от 800 до 315 кл. в 3-х полях зрения.

Сохраняющийся длительное время плеоцитоз, гиперсекреция ликвора и выраженная гемиатрофия с формированием кист более вероятно связана с персистирующей инфекцией. Коллективом авторов описан клинический случай острого геморрагического некротического энцефалита у двухмесячного ребенка с летальным исходом, где причиной явился SARS-CoV-2 [16]. Мы должны осознать, что в понимании воздействия вируса COVID-19 все еще много пробелов, особенно в педиатрической практике. В описанном случае у ребенка встречалось апноэ, имелись кровоизлияния в головной мозг, лимфоцитарный плеоцитоз 484 клеток/мкл. Авторы считают, что данному заболеванию подвержены генетически восприимчивые лица. Также высказывается предположение, что однозначно формирование кист на фоне гемиатрофия, лимфоцитарный плеоцитоз свидетельствует о вирусном инфекционном процессе, который не всегда удаётся интерпретировать [16].

Представленный нами случай позволяет утверждать, что однозначным является воздействие инфекционного агента, развитие гипоксии мозга с последующим образованием кист и инвалидизации пациента. К сожалению, некоторые вопросы остались не решенными. Не до конца ясна причина гиперпродукции ликвора и длительного сохранения лимфоцитарного плеоцитоза.

Мы осознавали, что отрицательный результат на некоторые инфекционные агенты не являлся абсолютным их исключением. Этим объясняются наши действия в плане лечения пациента ацикловиром и иммуноглобулинами.

И все же, в нашем случае было доказано течение тяжелой формы коклюша. Однозначно, что должна быть вакцинация не только детей, но и взрослого населения, беременных, т.к. взрослые часто становятся источником заболевания. Учитывая опыт других стран, можно опираться на эффективность введения бесклеточной вакцины беременным с 27 недели. Антитела предотвратят заражение коклюшем не только женщины, но и родившегося младенца на срок до 6 месяцев.

Закключение

Коклюш может сопровождаться широким спектром осложнений у детей, особенно в возрасте до года. Продемонстрированный клинический случай позволяет задуматься о возможном развитии тяжелых неврологических проявлений на фоне тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста, особенно при ассоциации с нейротропными вирусами.

Крайне сложным оказался диагностический поиск, при котором ряд обследований пациента не дали убедительных результатов. Оптимизация профилактики коклюша позволит защитить детей от тяжелых форм инфекции с риском развития гипоксического и ишемического повреждения головного мозга, что предотвратит глубокую инвалидизацию пациентов.

Список литературы:

- Shi T., Wang L., Du S., Fan H., Yu M., Ding T., Xu X., Zhang D., Huang L., Lu G. Mortality risk factors among hospitalized children with severe pertussis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1):1057. doi: 10.1186/s12879-021-06732-1.
- Бабаченко И.В., Тянь 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
- Краснов В.В., Ильенков К.Ф., Павлович Л.Р., Кузмичева М.В. Коклюш у детей первого года жизни. *Детские инфекции.* 2018; 17(1):12–17. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17.
- Argondizo-Correia C., Rodrigues A.K.S., de Brito C.A. Neonatal Immunity to *Bordetella pertussis* Infection and Current Prevention Strategies. *J Immunol Res.* 2019; 2019:7134168. doi: 10.1155/2019/7134168.
- Misser S.K., Mchunu N., Lotz J.W., Kjonigsen L., Ulug A., Archary M. Neuroquantification enhances the radiological evaluation of term neonatal hypoxic-ischaemic cerebral injuries. *SA J Radiol.* 2023; 27(1):2728. doi: 10.4102/sajr.v27i1.2728.
- Власюк В.В., Васильева Ю.П., Вильниц А.А., Карев В.Е. Мультикистозная энцефаломалиция у детей, роль инфекций. *Журнал инфектологии.* 2010; 2(2):45–53. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2010-2-2-45-53>
- Кorableва Н.Н. Очевидные жизнеугрожающие события у новорожденных и детей первого года жизни. *Российский педиатрический журнал.* 2016; 19(5):302–308. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(5)-302-308
- Бабаченко И.В. Клинико-эпидемиологическая эволюция коклюша на фоне массовой вакцинопрофилактики. *Поликлиника.* 2021; 1:57–63.
- Киселева Л.Г., Пьянкова М.Г. Аффективно-респираторные приступы у детей: современный взгляд на проблему. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(1):155–160. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-155-160
- Басов А.А., Высокская С.О., Цвиркун О.В., Беловат Г.Р., Аджугзелов С.Э., Жернов Ю.В., Яцковский К.А. Критерии оценки эпидемиологической ситуации по коклюшу в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2024; 23(1):4–13. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13.
- Попова О.П., Скирда Т.А., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Чабайдзе Ж.Л., Буниев С.В. Коклюш у детей раннего возраста: риски неблагоприятного течения и современные подходы к профилактике. *Инфекционные болезни.* 2024; 22(1):66–72. doi: 10.20953/1729-9225-2024-1-66-72
- Di Martino E., Rayasam A., Vexler Z.S. Brain Maturation as a Fundamental Factor in Immune-Neurovascular Interactions in Stroke. *Transl Stroke Res.* 2024; 15(1):69–86. doi: 10.1007/s12975-022-01111-7.
- Heininger U. Pertussis (Keuchhusten) [Pertussis (whooping cough)]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2020; 168(8):747–759. German. doi: 10.1007/s00112-020-00941-9.
- Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(6):98–104.
- Kubat B., Bilo R.A., van Rijn R.R. Multicystic encephalopathy in abusive head trauma. *Clin Neuropathol.* 2014; 33(4):299–307. doi: 10.5414/NP300700.
- Mierzewska-Schmidt M., Baranowski A., Szymanska K., Ciaston M., Kuchar E., Ploski R., Kosinska J., Pagowska-Klimek I. The case of fatal acute hemorrhagic necrotizing encephalitis in a two-month-old boy with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2022; 116:151–153. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.334.

References:

- Shi T., Wang L., Du S., Fan H., Yu M., Ding T., Xu X., Zhang D., Huang L., Lu G. Mortality risk factors among hospitalized children with severe pertussis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1):1057. doi: 10.1186/s12879-021-06732-1.
- Babachenko I.V., Tian N.S., Nesterova Ju.V. Pertussis and pertussis-like syndrome in young children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2021; 20(4):53–59. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-53-59 (In Russ.)
- Krasnov V.V., Il'janenkov 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. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17. (In Russ.)
- Argondizo-Correia C., Rodrigues A.K.S., de Brito C.A. Neonatal Immunity to *Bordetella pertussis* Infection and Current Prevention Strategies. *J Immunol Res.* 2019; 2019:7134168. doi: 10.1155/2019/7134168.
- Misser S.K., Mchunu N., Lotz J.W., Kjonigsen L., Ulug A., Archary M. Neuroquantification enhances the radiological evaluation of term neonatal hypoxic-ischaemic cerebral injuries. *SA J Radiol.* 2023; 27(1):2728. doi: 10.4102/sajr.v27i1.2728.
- Vlasyuk V.V., Vasileva J.P., Vilnits A.A., Karev V.E. Multicystic encephalomalacia in children, the role of infections. *Zhurnal infekologii=Journal Infectology.* 2010; 2(2):45–53. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2010-2-2-45-53> (In Russ.)
- Korableva N.N. Obvious life-threatening events in newborns and children of the first year of life. *Rossiiskij Pediatricheskij Zhurnal=Russian Pediatric Journal.* 2016; 19(5):302–308. doi: 10.18821/1560-9561-2016-19(5)-302-308. (In Russ.)
- Babachenko I.V. Clinical and epidemiological evolution of whooping cough against the background of mass vaccine prevention. *Poliklinika.* 2021; 1:57–63. (In Russ.)
- Kiseleva L.G., P'jankova M.G. Affective-respiratory attacks in children: a modern view of the problem. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo=Journal named after G.N. Speransky.* 2022; 101(1):155–160. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-155-160. (In Russ.)
- Basov A.A., Vysochanskaja S.O., Cvirkun O.V., Belovat G.R., Adjuguzelov S.E., Zhernov Ju.V., Jackovskij K.A. Criteria for assessing the epidemiological situation of whooping cough in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2024; 23(1):4–13. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13. (In Russ.)
- Popova O.P., Skirda T.A., Bljaher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Chabaidze Zh.L., Bunin S.V. Whooping cough in young children: risks of unfavorable course and modern approaches to prevention. *Infekcionnye Bolezni=Infectious Diseases.* 2024; 22(1): 66–72. doi: 10.20953/1729-9225-2024-1-66-72. (In Russ.)
- Di Martino E., Rayasam A., Vexler Z.S. Brain Maturation as a Fundamental Factor in Immune-Neurovascular Interactions in Stroke. *Transl Stroke Res.* 2024; 15(1):69–86. doi: 10.1007/s12975-022-01111-7.
- Heininger U. Pertussis (Keuchhusten) [Pertussis (whooping cough)]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2020; 168(8):747–759. German. doi: 10.1007/s00112-020-00941-9.
- Babachenko I.V., Nesterova Ju.V., Skripchenko N.V. Clinical and laboratory features of whooping cough in children of different age groups. *Pediatriza im. G.N. Speranskogo=Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2020; 99(6): 98–104. (In Russ)
- Kubat B., Bilo R.A., van Rijn R.R. Multicystic encephalopathy in abusive head trauma. *Clin Neuropathol.* 2014; 33(4):299–307. doi: 10.5414/NP300700.
- Mierzewska-Schmidt M., Baranowski A., Szymanska K., Ciaston M., Kuchar E., Ploski R., Kosinska J., Pagowska-Klimek I. The case of fatal acute hemorrhagic necrotizing encephalitis in a two-month-old boy with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2022; 116:151–153. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.334.

Статья поступила 23.05.24

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.

Гипогалактия как причина неонатальной гипернатриемии

Хохлова А. П.¹, Зизюкина К. С.¹, Саркисян Е. А.^{1,2}, Жиркова Ю. В.^{1,2}, Ковалев О. Б.^{1,2},
Мушчерова Д. М.¹, Миронова В. А.¹, Комарова А. А.¹, Макарова Л. М.², Холоднова Н. В.², Шумилов П. В.¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет), Москва

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

Неонатальная гипернатриемия — состояние, при котором концентрация натрия в крови новорожденного ребенка превышает 145 ммоль/л. Причинами данной патологии могут являться заболевания почек, эндокринные проблемы, трансдермальные потери воды, ятрогенная перегрузка натрием. Кроме того, одним из важных факторов, приводящих к гипернатриемии, остается обезвоживание вследствие недостаточности грудного вскармливания. Клинические признаки включают в себя: значительную потерю массы тела, снижение тургора кожи, беспокойство, повышение температуры тела, судороги, а также прямую гипербилирубинемия. Основными осложнениями данного состояния являются внутричерепные кровоизлияния, тромбоз венозного синуса и острый некроз почечных канальцев. С целью коррекции гипернатриемии используется инфузионная терапия и адекватное пероральное питание. В статье представлен клинический случай гипернатриемии у новорожденного ребенка, обусловленной гипогактией у матери. Целью демонстрации является повышение осведомленности и настороженности среди врачей-педиатров и неонатологов о возможности возникновения данной проблемы.

Ключевые слова: неонатальная гипернатриемия, гиперосмолярность, эксикоз, грудное вскармливание, гипогалактия

Hypogalactia as a cause of neonatal hypernatremia

Khokhlova A. P.¹, Zizyukina K. S.¹, Sarkisyan H. A.^{1,2}, Zhirkova Yu. V.^{1,2}, Kovalev O. B.^{1,2}, Muscherova D. M.¹,
Mironova V. A.¹, Komarova A. A.¹, Makarova L. M.², Ovsyannikova M. A.², Kholodnova N. V.², Shumilov P. V.¹

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

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

Neonatal hypernatremia is a condition in which the concentration of sodium in the blood of a newborn child exceeds 145 mmol/l. The causes of this pathology may be kidney disease, endocrine problems, transdermal water loss, iatrogenic sodium overload. In addition, dehydration due to insufficient breastfeeding remains one of the important factors leading to hypernatremia. Clinical signs include: significant weight loss, decreased skin turgor, anxiety, fever, seizures, and direct hyperbilirubinemia. The main complications of this condition are intracranial hemorrhages, venous sinus thrombosis and acute renal tubule necrosis. Infusion therapy and adequate oral nutrition are used to correct hypernatremia. The article presents a clinical case of hypernatremia in a newborn child caused by hypogalacty in the mother. The purpose of the demonstration is to raise awareness and alertness among pediatricians and neonatologists about the possibility of this problem.

Keywords: neonatal hypernatremia, hyperosmolarity, excitation, breastfeeding, hypogalactia

Для цитирования: Хохлова А.П., Зизюкина К.С., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Ковалев О.Б., Мушчерова Д.М., Миронова В.А., Комарова А.А., Макарова Л.М., Холоднова Н.В., Шумилов П.В. Гипогалактия как причина неонатальной гипернатриемии. Детские инфекции. 2024; 23(4):63-69.
doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-63-69

For citation: Khokhlova A.P., Zizyukina K.S., Sarkisyan H.A., Zhirkova Yu.V., Kovalev O.B., Muscherova D.M., Mironova V.A., Komarova A.A., Makarova L.M., Ovsyannikova M.A., Kholodnova N.V., Shumilov P.V. Hypogalactia as a cause of neonatal hypernatremia. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):63-69.
doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-63-69

Информация об авторах:

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

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

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

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

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

Мушчерова Диана Максимовна (Muscherova D.), студент 5 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; diana.muscherova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

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

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

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

Холоднова Наталья Витальевна (Kholodnova N.) врач-неонатолог инфекционного отделения №8 для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского; nholodnova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0419-5410>

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>

У новорожденных детей в силу быстрых темпов роста наиболее высока потребность в воде и электролитах [1]. Натрий — основной катион внеклеточной жидкости, определяющий стабильность внутрисосудис-

той системы и интерстициального объема [1, 2]. Нормальные показатели натрия в сыворотке крови у новорожденного ребенка находятся в диапазоне от 135 до 145 ммоль/л [1]. Уровень натрия в крови выше 145 ммоль/л

является лабораторным показателем, свидетельствующим о развитии неонатальной гипернатриемии (P74.2 Дисбаланс натрия у новорожденного) [3, 4, 5]. Важными механизмами регуляции баланса натрия в организме выступает сочетанная работа почек и эндокринной системы (антидиуретический гормон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, предсердный натрийуретический фактор). Баланс между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями поддерживается корректной работой всех механизмов, влияющих на гомеостаз натрия [1, 2, 6].

Основными факторами, приводящими к развитию гипернатриемии, выступают: избыточная неощутимая потеря жидкости, осмодиурез, диарея, избыточное поступление в организм экзогенного натрия и почечная недостаточность. Кроме того, довольно часто гипернатриемия является следствием дегидратации [1, 3, 6]. Основные факторы риска у доношенных новорожденных связаны с ранней выпиской из стационара при неэффективной поддержке лактации или недостаточной выработке грудного молока, приводящей к лактационной недостаточности [6]. Клинически гипернатриемия проявляется раздражительностью/пронзительным плачем, длительным кормлением, урежением мочеиспусканий, снижением массы тела, лихорадкой, желтухой, тахикардией, гипотонией изменением уровня сознания, развитием судорожного синдрома и метаболического ацидоза [1, 3, 7].

Первые сообщения о гипернатриемической дегидратации детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, в мировой научной литературе появились только в конце 70-х годов прошлого века. Однако, первые большие исследования и мета-анализы, посвященные оценке распространенности и причинам развития состояния, появились в конце 90-х, после увеличения частоты встречаемости гипернатриемии у новорожденных [8]. Несмотря на сравнительно немалое количество исследований, вопрос о подлинной распространенности неонатальной гипернатриемии пока остается открытым. Связано это в первую очередь с географическими и региональными особенностями, с ограниченной доступностью больничных данных и трудностями организации катamnестической службы [6]. Данные различных исследований по частоте встречаемости неонатальной гипернатриемии разнятся в широком диапазоне: по результатам 7 исследований, проанализированных Zakerihamidi M. et al., эта частота составляет от 1,38% до 6,45%, тогда как по данным Aroga I. et al. — 4,7% [3, 9, 10]. Средняя частота встречаемости неонатальной гипернатриемии в России составляет 2% [3].

Опасность гипернатриемии обусловлена тем, что увеличение осмолярности плазмы крови вызывает развитие гипертонического состояния, что в свою очередь ведет к деформации и разрушению клеток. Уменьшение размеров клеток в центральной нервной системе приводит к отслоению вещества головного мозга от менингеальных оболочек, разрыву соустьей глубоких и поверхностных вен и, как следствие, к внутримозговым кровоизлияниям, тромбозу венозных синусов и/или инфаркту

[5, 7]. Кроме того, неадекватный подход к скорости снижения натрия в сыворотке может привести к развитию судорог и отека головного мозга [1, 3, 8]. Среди отдаленных последствий гипернатриемии можно выделить умственную отсталость и очаговые неврологические нарушения [3, 7].

Неонатальная гипернатриемия требует неотложной медицинской помощи для коррекции нарушений с целью предотвращения летального исхода и улучшения прогноза для жизни ребенка [11]. Для выбора способа коррекции гипернатриемии первостепенным является определение этиологического фактора, оценки волеического статуса и состояния гидратации [1]. Терапевтические мероприятия включают в себя инфузионную терапию и адекватное энтеральное питание новорожденного ребенка [1, 3].

Неонатальная гипернатриемия в настоящее время остается актуальной проблемой педиатрической службы. Специалистам первичного звена необходимо контролировать прибавки массы тела, частоту мочеиспусканий и стула у новорожденных детей на педиатрическом участке. Помимо этого, важным фактором является уровень лактации матерей. С **целью** повышения осведомленности врачей и предупреждения развития гипернатриемии у ребенка на фоне гипогалактии приводим клиническое наблюдение. Получено информированное согласие.

Клинический случай. На 12 сутки жизни девочка В. поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей (ОРИТН) БУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ». Мама ребенка предъявляла жалобы на потерю в массе тела, вялость, слабое сосание, отсутствие мочеиспускания более суток.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, в I триместре осложненной развитием субклинического гипотиреоза, на II триместре — гепатозом беременных, от первых срочных родов на 39 неделе. Масса тела при рождении составляла 3630 г, длина тела 54 см, по шкале Апгар 8/9 баллов.

Со слов матери, проблемы с мочеиспусканием у ребенка отмечались с рождения — мочилась нерегулярно, эпизоды анурии длительностью около суток. При патронаже на 5 сутки жизни участковый педиатр обнаружил убыль массы тела более 20%, в связи с чем им были рекомендованы ежедневные и контрольные взвешивания, докармливание сцеженным грудным молоком матери, при необходимости дополнительное введение смеси, а также контроль диуреза и стула. Данные рекомендации полноценно не соблюдались, а введение смеси вызвало у ребенка диспептические расстройства в виде срыгиваний и частого непереваренного стула.

При поступлении в ОРИТН состояние ребенка оценивалось как тяжелое, обусловленное III стадией экзикоза, белково-энергетической недостаточностью и тяжелыми электролитными нарушениями (гипернатриемия, гиперхлоремия). При проведении антропометрических измерений масса тела ребенка составила 2650 г,

Таблица 1. Лабораторные показатели пациента В. в динамике
Table 1. Laboratory parameters of patient V. over time

Показатель	При поступлении	На 1 день терапии	На вторые сутки пребывания в стационаре	За два дня до выписки (10 день терапии)	При выписке (12 день терапии)
Гемоглобин (г/л) (N: 117–155 г/л):	214,4	184,4	145,8	162	151
Гематокрит, %	66,6	59	46,4	46,1	42,3
Лейкоциты (10^3 /мкл) (N: 5,0–19,5 10^3 /мкл)	11,62	16,59	11,25	17,57	15,58
Нейтрофилы палочкоядерные/сегментоядерные (%) (0–8/17–36)	4/37	4/34	7/25	4/15	4/28
Тромбоциты (10^3 /мкл) (N: 149–409 10^3 /мкл)	209,5	202,0	103,5	243	225
Уровень натрия (ммоль/л) (N: 136–145 ммоль/л)	187	176	168	137	136
Уровень хлора (ммоль/л) (N: 98–107 ммоль/л)	147	113	111	102	100
Креатинин (мкмоль/л) (N: 16–74)	147	—	56	44	44
Мочевина (ммоль/л) (N: 1,7–8,3)	34,8	—	4,7	3,5	3,5
СРБ (мг/л) (N: 0,1–8,2)	0,8	1	0,3	0,8	0,2
Глюкоза (ммоль/л) (N: 3,3–5,5)	5,5	5,7	4,1	3,9	4,3
Микробиологические исследования	Посев на микрофлору кала: выявлен <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>		Посев на микрофлору отделяемого носоглотки: выявлен <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus viridans</i> group		

* СРБ — С реактивный белок

потеря в весе составляла 27% (980 г) от массы при рождении. При физикальном осмотре определялись значительная сухость кожи и слизистых, снижение тургора кожи, запавший большой родничок — 1,2 x 1,2 см, не напряжен, частота дыхательных движений 48/мин, сатурация 95%, артериальное давление 81/48 мм.рт.ст., брадикардия до 80 уд./мин на фоне гипотермии до 35°C. В неврологическом статусе сознание ребенка расценивалось как поверхностное оглушение, поза вялой экстензии, кратковременный раздражительный плач. На момент поступления состояние анурии, мочевого пузыря не пальпировался. После постановки мочевого катетера было получено 3 мл концентрированной мочи «ржавого» оттенка. В ходе проведения диагностических мероприятий у ребенка определялись признаки острого повреждения почек (ОПП): олигоанурия, нарушение азотовыделительной функции почек — повышение уровня креатинина до 147 мкмоль/л (N 16–74), уремия (мочевина до 34,8 ммоль/л, N 1,7–8,3). В биохимическом анализе крови синдром цитолиза (аланинаминотрансфераза (АЛТ) 104 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 82 ЕД/л, N 0–40), тяжелые электролитные нарушения — гипернатриемия (натрий общий — 187 ммоль/л, N 136 — 152), гиперхлоремия (хлор — 154 ммоль/л, N 100–107). При проведении ультразвукового исследования жидкость в мочевом пузыре не визуализировалась.

При осмотре невролога девочка вялая, глаза открывала на раздражители, голос слабый, плач беззвучный, мышечная гипотония, признаков очаговой симптоматики и судорог не выявлено. Ребенок консультирован эндокринологом — признаков вирилизации нет, по данным из генетической лаборатории убедительных данных за врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) нет, в крови уровень кортизола в пределах референсных значений. По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) определялось увеличение правых отделов сердца, снижение систолической функции левого желудочка, брадикардия во время исследования. На электрокардиограмме (ЭКГ) также отмечалась тенденция к синусовой брадикардии, повышение потенциалов правого желудочка, изменения в миокарде. Данные исследования подтверждали наличие кардиопатии, как следствие основного заболевания. Методом нейросонографии выявлены эхопризнаки незначительных гипоксических изменений паренхимы. Данные расширенного неонатального скрининга отрицательные. Дополнительные исследования, проведенные в Московском центре неонатального скрининга, патологии у данного пациента не выявили.

На фоне начала инфузионной терапии и адекватной энтеральной нагрузки через назогастральный зонд состояние ребенка стабилизировалось, отмечалась нормализация лабораторных показателей (табл. 1). Энтеральное питание в связи с гипогалактией у матери про-

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

Направление терапии	Используемые препараты
Инфузионная терапия	Декстроза, раствор натрия хлорида 0,45%, полиэлектrolитные растворы
Частичное парентеральное питание	Аминокислоты
Энтеральное питание	АМС по 70 мл, 8 р/сут, через соску/зонд
Антибактериальная терапия	Ампициллин-сульбактам 150 мг/кг/сутки
Посиндромная терапия	Левокарнитин 30% 200 мг/кг/сутки

водилось дополнительным вскармливанием адаптированной молочной смесью (АМС) по 70 мл 8 р/сут. Отмечалась нормализация стула за счет урежения кратности до 5 раз в сутки. Диурез на фоне проводимой терапии удовлетворительный, средний темп 3,1 мл/кг/час, моча светло-желтого цвета.

При осмотре невролога спустя трое суток отмечалась положительная динамика в виде уменьшения синдрома угнетения, нарастания мышечного тонуса.

В связи с наличием лейкоцитоза в начале госпитализации назначена антибактериальная терапия и была отменена при нормализации показателей крови. Также у ребенка отмечались признаки обезвоживания, что подтверждается высокими показателями гематокрита. Комплексная проводимая терапия представлена в таблице 2.

Спустя 6 дней (18 сутки жизни) нахождения в условиях ОРИТН ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, где было продолжено энтеральное питание по 80–90 мл АМС, 8 раз в сутки через каждые 3 часа. На момент перевода состояние ребенка с положительной динамикой: девочка активная, аппетит сохранен, полный объем энтерального питания усваивала хорошо, скорректированы электролитные нарушения, стойко нормализовались показатели азотистого обмена.

Ребенок выписан домой на 12 сутки терапии (24 сутки жизни). На момент выписки состояние ребенка удовлетворительное, симптомы эксикоза купированы. Диурез адекватный, моча соломенного цвета. В лабораторных показателях нормонатриемия, нормохлоремия, нормокалиемия, мочевины 3,5 ммоль/л, креатинин 44 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза АЛТ и АСТ 19 ЕД/л. За время пребывания в стационаре прибавка в весе составила 802 г, при выписке масса тела 3452 г. При выписке даны рекомендации по продолжению кормления в объеме 90–100 мл каждые 3 часа с обязательным контролем массы тела.

Обсуждение

По данным Sarin A. et al., неонатальная гипернатриемия чаще всего является следствием нарушения гомеостаза воды, а не натрия [15]. Спектр причин, приводящих к развитию данного состояния довольно широкий и включает в себя эндокринную патологию, врожденные пороки и заболевания почек, диарею и рвоту,

неадекватную инфузионную терапию, чрезмерные неосчитанные потери жидкости новорожденным ребенком, несбалансированное/неправильно приготовленное питание и другие. Кроме того, подверженность новорожденных неонатальной гипернатриемии обусловлена незрелостью почек, которая препятствует выведению избыточного натрия у младенцев [1, 3, 6]. По данным исследования Bhat et al., еще одной причиной развития гипернатриемии могут выступать врожденные аномалии развития, которые нарушают акт сосания у ребенка и тем самым приводят к обезвоживанию. К ним относятся дефекты неба, анкилоглоссия (в статье Sajad A.B. et al. данная взаимосвязь была выявлена в 16,4% случаев) [11].

Ранее считалось, что у детей на естественном вскармливании содержание натрия в крови почти всегда в пределах нормы, однако Del Castillo-Hegyí et al. и Butler B. et al. в своих работах освещают неонатальную гипернатриемию, обусловленную нарушением грудного вскармливания в следствии гипогалактии, неэффективной лактации или их комбинации в условиях попыток сохранения статуса исключительно грудного вскармливания [7, 12]. В случае сокращения потребления грудного молока в качестве защитного механизма почки пытаются реабсорбировать натрий из мочи для поддержания жидкости в организме, что в свою очередь приводит к гипернатриемии [9]. Кроме того, Marwa E.I. Masri et al. в своем наблюдении описывают гипернатриемию у новорожденного, вызванную чрезвычайно повышенным содержанием натрия в материнском грудном молоке [13].

В данном клиническом случае гипернатриемия была связана с недостаточностью грудного молока у первородящей матери, так как рекомендации врача-педиатра по коррекции питания ребенка выполнены не были. Иные причины развития гипернатриемии у новорожденного в анамнезе отсутствовали и были исключены в процессе обследования.

В течение 1-й недели жизни доношенный новорожденный ребенок теряет до 7% своей массы при рождении в следствии адаптации к внеутробной жизни. Набор и восстановление массы тела до значений при рождении происходит к 7–10 дню жизни [1, 9, 14]. В описанном клиническом случае потеря массы тела на 12 сутки жизни составила 27%, что в совокупности с эпизодами анурии явилось поводом для беспокойства матери.

Наиболее характерное течение неонатальной гипернатриемии наблюдается с 3 по 21 сутки жизни [15].

Таблица 3. Сравнительная характеристика клинической картины и изменений в лабораторных показателях, описанных в литературных источниках и изменения у пациента В. [1, 2, 10, 17]

Table 3. Comparative characteristics of the clinical picture and changes in laboratory parameters described in the literature and changes in patient В. [1, 2, 10, 17]

Данные из литературных источников	Изменения у пациента В.
Ранние симптомы	
Частое, длительное кормление грудью	Длительное, неэффективное прикладывание к груди
Пронзительный плач	Раздражительный плач, быстрая утомляемость
Потеря массы тела более 15—17%	Потеря массы тела 27%
Сухие подгузники» более 6 часов	Сухие подгузники более суток;
Кристаллы уратов в моче (красные подгузники)	Моча «ржавого» цвета после катетеризации
Сниженный тургор кожи, сухость слизистых	Снижен тургор кожи
Желтуха	
Трудности с пробуждением во время кормления	
Поздние симптомы	
Сон более 4 часов без кормления	Брадикардия (ЧСС 80 уд/мин)
Запавший родничок	Запавший родничок
Летаргия	
Ядерная желтуха (опистотонус, ретроколлис)	
Энцефалопатическое лицо (пустой взгляд)	
Гипертермия	Гипотермия
Судороги, апноэ	
Брадикардия	
Изменения в лабораторных исследованиях	
Повышение концентрации сывороточного натрия	При поступлении уровень Na в крови 187 ммоль/л
Увеличение уровня азота мочевины крови	Повышение мочевины до 34,8 ммоль/л
Незначительное увеличение глюкозы в сыворотке крови	Глюкоза при поступлении 5,5 ммоль/л

Клинические признаки и симптомы гипернатриемической дегидратации разнообразны и характеризуются поздней манифестацией [16]. Для новорожденных с гипернатриемией характерны тяжелая гипербилирубинемия за счет прямой фракции, раздражительность, непреодолимое чувство голода и жажды, что проявляется «жадным» сосанием во время кормления. Также у таких новорожденных наблюдаются признаки обезвоживания в виде снижения тургора кожи, тахикардии, гипотензии, лихорадки и метаболического ацидоза, что указывает на умеренную или тяжелую потерю жидкости. В тяжелых случаях неврологические симптомы могут прогрессировать от раздражительности и пронзительного крика, до слабости, подергиваний, судорог, энцефалопатии, что в крайнем случае имеет летальный исход [1, 15]. В описанном клиническом случае мать предъявляла жалобы на вялое сосание, что связано с преобладанием синдрома угнетения на фоне белково-энергетической недостаточности.

В таблице 3 приведено сравнение клинической картины пациента В. с симптомами, описываемыми в лите-

ратуре. В представленном наблюдении клиническая картина неонатальной гипернатриемии у девочки В. соответствовала описанным в мировой научной литературе случаям, включая наличие как ранних, так и поздних симптомов [1, 2, 10, 17].

Для коррекции выявленных изменений проводилась инфузионная терапия и соответствующее потребностям пероральное питание адаптированными молочными смесями. Важными аспектами коррекции неонатальной гипернатриемии является скорость и состав инфузии. Для коррекции электролитных нарушений при неонатальной гипернатриемии раствор должен быть гипоосмолярным [2]. Помимо этого, гипернатриемическое состояние связано с дефицитом воды, что также требует расчета и коррекции проводимой инфузионной терапии [3]. Рассчитанный объем вводится медленно на протяжении 48—72 часов. Оптимальная скорость снижения уровня натрия составляет 10—15 ммоль/л в сутки, с контролем каждые 4 часа [1, 17, 18, 19, 20]. При уровне натрия более 200 ммоль/л решается вопрос о проведении перитонеального диализа [19]. Своевременная

диагностика состояния у новорожденных позволяет как можно раньше начать коррекцию электролитных нарушений, что нивелирует показания к заместительной почечной терапии, что и было представлено в клиническом случае.

В представленном клиническом случае была проведена инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами из расчета 120 мл/кг/сутки без учета энтерального питания. В первые сутки терапии принято решение о восполнении минимально возможного количества (320 мл — 120 мл/кг/час) с целью снижения риска внутриклеточной гипергидратации (отека мозга и легких). В качестве стартового был выбран раствор глюкозы 10% в комбинации с 0,45% раствором натрия хлорида на первые 6 часов, с последующим переводом на изоосмолярные среды (сбалансированные растворы) при целевом снижении натрия. Уровень натрия контролировался каждые 3 часа, также проводился контроль кислотно-основного равновесия. На фоне проводимой инфузионной терапии удалось добиться постепенного снижения уровня натрия в сыворотке не более чем 10 ммоль/л в сутки, что также положительно сказалось на общем состоянии пациентки.

С целью определения отдаленных последствий неонатальной гипернатриемии было проведено проспективное исследование типа «случай-контроль», которое показало, что у четверти детей, перенесших ее, наблюдалась задержка развития при оценке развития с помощью теста Денвер II. При этом, возраст манифестации состояния был обратно пропорционален частоте выявления отклонений [21, 22].

Таким образом, несмотря на положительную динамику в неврологическом статусе и незначительные гипоксические изменения на нейросонографии, девочке В. было рекомендовано дальнейшее диспансерное на-

блюдение невролога с целью контроля темпов нервно-психического развития.

Заклучение

Молоко матери является наиболее физиологичным для кормления ребенка первых месяцев жизни, однако недостаточное грудное вскармливание вследствие гипогакта может явиться причиной развития такого состояния, как неонатальная гипернатриемия, что и было представлено в клиническом случае. В настоящее время исследование натрия в крови не входит в обязательный перечень у детей первого месяца жизни, в связи с чем медицинские работники должны быть осведомлены о данном состоянии и насторожены к его возникновению у новорожденных детей.

При развитии неонатальной гипернатриемии ребенок нуждается в госпитализации с целью предупреждения развития грозных осложнений, способных привести к необходимости лечения в условиях отделения реанимации, проведения адекватной инфузионной терапии, а также подбора необходимого энтерального питания адаптированными молочными смесями.

Данные мероприятия будут способствовать улучшению неврологического статуса, коррекции электролитных нарушений, нормализации функции почек, снижению показателей азотемии.

Внимание к общему состоянию ребенка, контроль за убылью/прибавками массы тела и количеством мочеиспусканий, своевременная коррекция техники вскармливания, стимуляция лактации, а при неэффективности грудного вскармливания использование адаптированных молочных смесей, являются первостепенными задачами, стоящими перед родителями и участковыми педиатрами, которые способны предотвратить развитие выраженных электролитных нарушений.

Список литературы:

1. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Под ред. Н.Н. Володиной, Д.Н. Дегаева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. Т. 1:752. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752.
2. Bernal A, Zafra MA, Simón MJ, Mahía J. Sodium Homeostasis, a Balance Necessary for Life. *Nutrients*. 2023 Jan 12; 15(2):395. DOI: 10.3390/nu15020395.
3. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с нарушением обмена натрия. РАСПМ: проект. Д.О. Иванов, Т.К. Мавропуло. 2016.
4. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, et al.; SUBCOMMITTEE ON FLUID AND ELECTROLYTE THERAPY. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018 Dec; 142(6):e20183083. DOI: 10.1542/peds.2018-3083.
5. Yun G, Baek SH, Kim S. Evaluation and management of hypernatremia in adults: clinical perspectives. *Korean J Intern Med*. 2023 May; 38(3):290–302. DOI: 10.3904/kjim.2022.346.
6. Durrani NUR, Imam AA, Soni N. Hypernatremia in Newborns: A Practical Approach to Management. *BiomedHub*. 2022 May 19; 7(2):55–69. DOI: 10.1159/000524637.
7. DelCastillo-Hegyi C, Achilles J, Segrave-Daly BJ, Hafken L. Fatal Hypernatremic Dehydration in a Term Exclusively Breastfed Newborn. *Children (Basel)*. 2022 Sep 13; 9(9):1379. DOI: 10.3390/children9091379.
8. Mujawar NS, Jaiswal AN. Hypernatremia in the Neonate: Neonatal Hypernatremia and Hypernatremic Dehydration in Neonates Receiving Exclusive Breastfeeding. *Indian J Crit Care Med*. 2017 Jan; 21(1):30–33. DOI: 10.4103/0972-5229.198323.

References:

1. Neonatology: national guide: in 2 volumes. Ed. N.N. Volodin, D.N. Degtyarev. 2nd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 1: 752. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752 (in Russ.)
2. Bernal A, Zafra MA, Simón MJ, Mahía J. Sodium Homeostasis, a Balance Necessary for Life. *Nutrients*. 2023 Jan 12; 15(2):395. DOI: 10.3390/nu15020395.
3. Clinical guidelines for the management and therapy of newborns with sodium metabolism disorders. RASPM: project. D.O. Ivanov, T.K. Mavropulo. 2016. (in Russ.)
4. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, et al.; SUBCOMMITTEE ON FLUID AND ELECTROLYTE THERAPY. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018 Dec; 142(6):e20183083. DOI: 10.1542/peds.2018-3083.
5. Yun G, Baek SH, Kim S. Evaluation and management of hypernatremia in adults: clinical perspectives. *Korean J Intern Med*. 2023 May; 38(3):290–302. DOI: 10.3904/kjim.2022.346.
6. Durrani NUR, Imam AA, Soni N. Hypernatremia in Newborns: A Practical Approach to Management. *BiomedHub*. 2022 May 19; 7(2):55–69. DOI: 10.1159/000524637.
7. DelCastillo-Hegyi C, Achilles J, Segrave-Daly BJ, Hafken L. Fatal Hypernatremic Dehydration in a Term Exclusively Breastfed Newborn. *Children (Basel)*. 2022 Sep 13; 9(9):1379. DOI: 10.3390/children9091379.
8. Mujawar NS, Jaiswal AN. Hypernatremia in the Neonate: Neonatal Hypernatremia and Hypernatremic Dehydration in Neonates Receiving Exclu-

9. Zakerihamidi M, Rakhshanizadeh F, Boskabadi H. Prevalence, risk factors, and prognosis of neonatal hypernatremic dehydration among full-term newborns: a systematic review. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2023; 12(2):e120207. DOI: 10.7363/120207.
10. Arora I, Juneja H, Bhandekar H, Chandankhede M. Neonatal hypernatremic dehydration in breastfed neonates: a prospective study unmasking the influences of breastfeeding practices and early weight monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024 Dec; 37(1):2299568. DOI: 10.1080/14767058.2023.2299568.
11. Sajad Ahmad Bhat, ZulEidain Hassan, Shafat Ahmad Tak. Clinical profile and outcome of neonates with hypernatremic dehydration — a tertiary care hospital based study. *International Journal of Contemporary Medical Research.* 2019; 6(2). DOI: 10.21276/ijcmr.2019.6.2.4.
12. Butler B, Trotman H. Hypernatremic Dehydration in Breast Fed Infants: Lessons from a Baby-Friendly Hospital. *J TropPediatr.* 2021 Jan 29; 67(1):fmaa083. DOI: 10.1093/tropej/fmaa083.
13. El Masri M, Samotiy-Hanna L, Ghabril R, Nassif Y, Al Hamod D. Too Much Salt to My Taste: An Entity to Think about in Neonatal Hypernatremia: A Case Report and Review of the Literature. *CaseRepPediatr.* 2024 Mar8; DOI: 10.1155/2024/8838362.
14. DiTomasso D., Cloud M. Systematic review of expected weight changes after birth for full-term, breastfed newborns. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing.* 2019; 48(6):593–603. DOI 10.1016/j.jogn.2019.09.004.
15. Ashraf M, Qureshi UA, Bhat NA. Neonatal hypernatremic dehydration. *Asian J Pediatr Nephrol.* 2022; 5:64–8. DOI: 10.4103/ajpn.ajpn_3_22.
16. Avery's Diseases of the Newborn. Ed. Taylor Sawyer, Christine A. Gleason. 11th Edition — March 20, 2023.
17. Bolat F, Oflaz MB, Güven AS, Özdemir G, Alaygut D, Doğan MT, et al. What is the safe approach for neonatal hypernatremic dehydration? A retrospective study from a neonatal intensive care unit. *Pediatr Emerg Care.* 2013 Jul; 29(7):808–13. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3182983bac.
18. Saxena A, Kalra S, Shaw SC, Venkatnarayan K, Sood A, Tewari VV, et al. Correction of hypernatremic dehydration in neonates with supervised breast-feeding: A cross-sectional observational study. *Med J ArmedForces-India.* 2020 Oct; 76(4):438–442. DOI: 10.1016/j.mjafi.2019.05.002.
19. Yildiz N, Erguven M, Yildiz M, Ozdogan T, Turhan P. Acute peritoneal dialysis in neonates with acute kidney injury and hypernatremic dehydration. *Perit Dial Int.* 2013 May-Jun; 33(3):290–6. DOI: 10.3747/pdi.2011.00211.
20. Somers MJG, Traum AZ. Electronic Alerts to Identify Acute Kidney Injury in Children: Promises and Pitfalls. *J Pediatr.* 2020 May; 220:9–11. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.01.015.
21. Boskabadi H, Akhondian J, Afarideh M, Maamouri G, Bagheri S, Parizadeh SM, et al. Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Neonates with Hypernatremic Dehydration. *Breastfeed Med.* 2017 Apr; 12:163–168. DOI: 10.1089/bfm.2016.0054.
22. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
23. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
24. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
25. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
26. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
27. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
28. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
29. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
30. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
31. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
32. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
33. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
34. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
35. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
36. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
37. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
38. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
39. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
40. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
41. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
42. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
43. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
44. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
45. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
46. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
47. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
48. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
49. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
50. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
51. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
52. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
53. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
54. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
55. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
56. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
57. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
58. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
59. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
60. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
61. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
62. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
63. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
64. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
65. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
66. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
67. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
68. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
69. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
70. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
71. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
72. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
73. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
74. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
75. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
76. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
77. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
78. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
79. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
80. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
81. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
82. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
83. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
84. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
85. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
86. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
87. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
88. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
89. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
90. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
91. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
92. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
93. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
94. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
95. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
96. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
97. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
98. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
99. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.
100. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A. Predictability of prognosis of infantile hypernatremic dehydration: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan; 35(1):66–74. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712698.

Статья поступила 15.08.24

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.

Бешенство у ребенка в Пензенской области (клинический случай)

Краснова Л. И.¹, Мусатова Л. А.¹, Прокофьев И. А.², Кондратюк Н. Л.², Модякова К. А.¹, Сидакдова А. О.¹, Хлынина Я. А.²

¹ФГОУ ВО Пензенский государственный университет, Россия

²ГБУЗ Пензенская областная детская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова, Россия

Бешенство является опасным вирусным заболеванием, характеризующимся тяжелым поражением головного и спинного мозга. Представлен клинический случай бешенства у подростка 14 лет с летальным исходом. После регистрации контакта ребенка с ежом постэкспозиционная профилактика бешенства ребенку не проводилась. Продемонстрирована сложность своевременной диагностики бешенства и необходимость проведения экстренной профилактики бешенства после контакта с дикими животными.

Ключевые слова: дети, бешенство

Rabies in a child in Penza region (clinical case)

Krasnova L. I.¹, Musatova L. A.¹, Prokofiev I. A.², Kondratyuk N. L.², Modyakova K. A.¹, Sidakova A. O.¹, Khlynina Y. A.²

¹Penza State University. Department of Pediatrics, Russia

²Penza Regional Children's Clinical Hospital named after N. F. Filatova, Russia

Rabies is a dangerous viral disease characterized by severe damage to the brain and spinal cord. A clinical case of rabies in a 14-year-old teenager with a fatal outcome is presented. After the child's contact with a hedgehog was registered, post-exposure prophylaxis of rabies was not administered to the child. The complexity of timely diagnosis of rabies and the need for emergency prophylaxis of rabies after contact with wild animals are demonstrated.

Keywords: children, rabies

Для цитирования: Краснова Л.И., Мусатова Л.А., Прокофьев И.А., Кондратюк Н.Л., Модякова К.А., Сидакдова А.О., Хлынина Я.А. Бешенство у ребенка в Пензенской области: клинический случай. Детские инфекции. 2024; 23(4):70-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-70-72

For citation: Krasnova L.I., Musatova L.A., Prokofiev I.A., Kondratyuk N.L., Modyakova K.A., Sidakova A.O., Khlynina Y.A. Rabies in a child in Penza region (clinical case). *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):70-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-70-72

Информация об авторах:

Краснова Людмила Ивановна (Krasnova L.), к.м.н., доцент кафедры «Педиатрия», Пензенский государственный университет; lik72@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2444-2746>

Мусатова Людмила Александровна (Musatova L.), к.м.н., доцент, зав. кафедрой «Педиатрия», Пензенский государственный университет; musatova-1970@mail.ru

Прокофьев Иван Александрович (Prokofiev I.), зав. инфекционным боксированным отделением № 1 ГБУЗ ПОДКБ им. Н. Ф. Филатова; ivan230190@mail.ru

Кондратюк Надежда Львовна (Kondratyuk N.), зав. инфекционным боксированным отделением № 2 ГБУЗ ПОДКБ им. Н. Ф. Филатова; NKondratyuk65@mail.ru

Модякова Ксения Александровна (Modyakova K.), врач ординатор кафедры «Педиатрия», Пензенский государственный университет; poli27041999@mail.ru

Сидакдова Анастасия Олеговна (Sidakova A.), врач ординатор кафедры «Педиатрия», Пензенский государственный университет; sidakova2016@mail.ru

Хлынина Яна Алексеевна (Khlynina Y.), врач-педиатр инфекционного боксированного отделения № 1 ГБУЗ ПОДКБ им. Н. Ф. Филатова; khlynina_yana@mail.ru

Бешенство известно человечеству как одно из наиболее опасных зоонозных заболеваний, которое вызывается вирусом (*Rabies lyssavirus*, нейротропный вирус) с контактным механизмом передачи, протекающее с тяжёлым поражением нервной системы и заканчивающееся для человека смертельным исходом [1–2]. По данным ВОЗ, данная инфекция является серьезной проблемой общественного здравоохранения более чем в 150 странах и территориях. Ежегодно умирают десятки тысяч человек, причем 40% из них — дети до 15 лет [3–5]. За 2020 год в России от бешенства погибли 7 человек, среди которых двое детей младше 14 лет (Волгоградская и Пензенская области). Согласно данным «Федерального центра охраны и здоровья животных», в январе 2021 года в России зафиксировано 122 случая бешенства животных, а в январе 2022 года 87 случаев [3, 6, 7]. К сожалению, и на сегодняшний день в случае развития симптомов болезни почти всегда заканчивается смертельным исходом, особенно при манифестации неврологической картины [6].

Известно, что инкубационный период бешенства от 30 до 90 дней. После внедрения через поврежденную кожу со слюной вирус достигает безмиелиновых нервно-мышечных синапсов и сухожильных рецепторов

Гольджи. Далее проникает в периферические нервы, размножаясь в нервной ткани, вызывает специфический менингоэнцефалит [1, 2, 5].

Основными клиническими признаками у детей являются: боль в месте укуса, чувство страха, повышенная чувствительность к звуковым и зрительным раздражителям, слабость, потеря аппетита, повышенная потливость, мидриаз. Стадия возбуждения характеризуется повышением температуры тела, рвотой, тахикардией, гидрофобией, аэрофобией, акустикофобией, гиперестезией, приступами удушья при виде воды или питья, страшными сновидениями, бессонницей, галлюцинациями [4, 5, 6].

Остаются проблемными вопросы диагностики. Тестов для обнаружения заболевания у людей до наступления клинических симптомов не существует, и до тех пор, пока не разовьются признаки бешенства, постановка клинического диагноза может быть затруднена [4].

Цель: демонстрация клинического случая бешенства у ребенка в Пензенской области. Получено информированное согласие.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ медицинской карты стационарного больного четырнадцатилетнего возраста, гос-

питализированного в инфекционное отделение ГБУЗ ПОДКБ им. Н. Ф. Филатова с диагнозом: Острый фарингит неуточненной этиологии. Гипертермический синдром. Бешенство (с учетом анамнестических данных).

Диагноз поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины, результатов лабораторного (анализ слюны на РКН вируса бешенства методом ПЦР, проведенного в Омском научно-следователском институте природно-очаговых болезней) и патоморфологического (наличие «узелков бешенства» и телец Бабеша-Негри) исследований.

Проведены исследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови (СРБ, креатинин, мочевины); анализ крови на прокальцитонин; химико-токсикологический анализ крови: производные барбитуровой кислоты, экстази, алколоиды групп опия, амфетамины, метафенилин, кокаин, метадон, каннабиноиды, синтетические каннабиноиды, алкоголь; бактериологическое исследование крови, ликвора и содержимого трахеобронхиального дерева; компьютерная томография головного мозга, эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, органов брюшной полости.

Клинический случай. Больной В., 14 лет, 24 ноября 2021 года поступил в приемное отделение инфекционного корпуса Пензенской областной детской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова с жалобами на повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, беспокойство, спутанность сознания, общую слабость, тошноту, необоснованное чувство страха, плохой сон, страшные сновидения, обильное слюноотделение, светобоязнь, нарушение глотания, возбуждение, двоение в глазах.

Из анамнеза жизни выяснено, что ребенок заболел остро вечером 23 ноября 2021 года, когда отказался от ужина, объясняя это страхом подавиться, затем стал бредить. В 21:00 при попытке напоить ребенка водой возник приступ тошноты, рвоты, появилось обильное слюноотделение. Спустя час, около 22:00 ребенок отказался ложиться спать, стал вести себя беспокойно. При повышении температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, родители вызвали скорую медицинскую помощь, которая доставила ребенка в ПОДКБ им. Н. Ф. Филатова для госпитализации.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок из многодетной семьи, проживающей в частном доме, в сельской местности. Со слов отца рос и развивался согласно возрасту, увлекался занятиями самбо. Среди перенесенных заболеваний особенностей не выявлено: ОРВИ, ветряная оспа. В сертификате о профилактических прививках отмечено наличие: БЦЖ, гепатита В, от остальных прививок имеется добровольный отказ родителей. Установлено, что за 20 дней до развития клинических симптомов, при уборке придомовой территории у мальчика был контакт с ежом, степень контакта неизвестна. После этого за медицинской помощью родители не обращались и экстренную профилактику бешенства не проводили, объясняя это незнанием возможной опасности заражения. Район проживания семьи считается неблагополучным по заболеваемости бешенством (выявлено 8 случаев бешенства у животных за 2020 год).

При поступлении в стационар ребенок периодически был возбужден, в месте и во времени частично ориенти-

ровался (называл месяц, но дату назвать не мог), предъявлял жалобы на нарушение сна и аппетита. Отмечалась гиперсаливация, мидриаз и фебрильная гипертермия. Язык сухой, в зеве гиперемия дужек, миндалин, задней стенки глотки. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, громкие тоны сердца, тахикардия до 95 ударов в минуту. При пальпации живот был безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Мышечный тонус конечностей удовлетворительный. В неврологическом статусе отмечалось: снижение глоточных рефлексов и отрицательные менингеальные знаки.

На основании жалоб, физикального обследования был выставлен следующий предварительный диагноз: Острый фарингит неуточненной этиологии. Гипертермический синдром. Бешенство (с учетом анамнестических данных).

Ребенку было проведено комплексное обследование, которое показало следующие изменения. В общем анализе крови от 24.11.2020 выявлен лейкоцитоз $15,9 \times 10^9/\text{л}$, затем произошло нарастание показателя в общем анализе крови от 01.12.2020 до $34,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез до 10% палочкоядерных нейтрофилов и 76% сегментоядерных нейтрофилов. В общем анализе мочи от 24.11.2020 — протеинурия (белка до 0,7 г/л). В биохимическом анализе крови от 02.12.2020 года повышение СРБ до 200,15 мг/л, амилазы до 378 ед/л, нарастание азотистых шлаков (креатинин до 187 мкмоль/л, мочевины до 22,58 мкмоль/л). В анализе крови от 27.11.2020 выявлено повышение уровня прокальцитонина до 78,84 нг/мл. При проведении химико-токсикологического анализа крови от 01.12.2020 — производные барбитуровой кислоты, экстази, алколоиды групп опия, амфетамины, метафенилин, кокаин, метадон, каннабиноиды, синтетические каннабиноиды, алкоголь не обнаружены. В спинно-мозговой жидкости при проведении спинномозговой пункции от 25.11.2020 отклонений от нормальных показателей не обнаружено (белок до 0,3 г/л, цитоз 2 клетки, лейкоциты единичные в поле зрения, эритроциты 0—1 $\times 10^6/\text{л}$, единичные лимфоциты). При бактериологическом исследовании крови, ликвора и содержимого трахеобронхиального дерева (ТБД) роста микрофлоры не выявлено. Компьютерная томография головного мозга от 24.11.2020 органических изменений и гидроцефалии на момент исследования не выявила. Эхокардиография от 24.11.2020 года показала снижение систолической функции левого желудочка и признаки гидроперикарда. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 25.11.2020 выявлена гипертрофия единственной правой почки, левая почка не визуализируется.

Проведенное лечение за 11 суток включало: инфузионную, дезинтоксикационную терапию; были введены антибактериальные средства и глюкокортикостероиды (из расчета дексаметазона 4 мг $\times$ 2 р/сутки). Проводилась профилактика образования стресс-язв и возникновения тромбозомболических осложнений.

Несмотря на комплексное лечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. В течение первых суток после госпитализации отмечалось выраженное психомоторное возбуждение, пиретическая (до 40°C) гипертермия, отказ от приема жидкости и пищи, обусловленный спазмами мышц глотки и гортани. Начала прогрессиро-

вать гидрофобия, которая проявлялась следующим образом: при попытке напоить ребенка открывалась рвота, появлялись выраженная гиперсаливация, ребенок не мог умываться. Через 12 часов от момента госпитализации 24.11.2020 в 15:38 была зафиксирована остановка сердечной деятельности. В ходе последующих реанимационных мероприятий на пятой минуте появление дефибриляторного ритма. Состояние ребенка оставалось крайне тяжелым. Отмечалось нарастание полиорганной недостаточности и синдрома системной воспалительной реакции. На 7 день заболевания у ребенка развилось коматозное состояние, выраженное прогрессирование сердечно-сосудистой и полиорганной недостаточности, снижение сатурации до 80%, склонность к артериальной гипотензии и брадикардии, сохранение фебрильной лихорадки. На 8 день госпитализации получен результат анализа слюны методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций». При исследовании, направленного ФБУЗ «Центром гигиены эпидемиологии в Пензенской области» биоматериала от человека, в образце слюны обнаружена специфическая РНК вируса бешенства методом Real-time ПЦР. После чего на восьмой день госпитализации обоснован клинический диагноз: Бешенство, менингоэнцефалическая форма, стадия возбуждения, крайне тяжелая степень. На аппаратном дыхании, парентеральном питании, кардиотонических и симптоматических препаратах жизнь ребенка поддерживалась в течение еще 4 дней и на 12 день от начала клинических проявлений бешенства наступила смерть.

При патологоанатомическом вскрытии выставлен следующий диагноз: Основное заболевание: Бешенство,

менингоэнцефалическая форма, стадия возбуждения, крайне тяжелая степень. Дистрофические и некробиотические изменения нервных клеток в стволе головного мозга, наличие «узелков бешенства» и телец Бабеша-Негри. В анализе слюны методом ПЦР от 01.12.2020 г. выявлена положительная РНК вируса бешенства (Омский научно-следователский институт природно-очаговых болезней, номер исследования №1 (9144).

У ребенка развились следующие осложнения — полиорганная недостаточность, циркуляторные нарушения в органах с преобладающим полнокровием сосудов, дистрофия мышечных волокон сердца, отек головного мозга, отек легких, сердца, белковая дистрофия почки и печени, десквамация слизистой трахеи. Из сопутствующих заболеваний — гипертрофия единственной правой почки.

Заключение

Настоящий клинический случай демонстрирует актуальность и сложность диагностики бешенства у детей, а также необходимость своевременного обращения за экстренной медицинской помощью при обнаружении травм, полученных в результате контакта с животными, с целью проведения экстренной профилактики бешенства.

Особенностью данного случая у ребенка является слабо выраженный судорожный синдром, проявившийся слабыми спазмами мышц глотки и гортани. Молниеносное развитие заболевания возможно было обусловлено наличием сопутствующей органной патологии (отсутствием левой почки).

Представленный случай повышает настороженность врачей педиатрического профиля в отношении редкой инфекционной болезни.

Список литературы:

1. Зверева В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т 2:316–321.
2. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019. Т. 2:199–223.
3. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., и др. Эпидемиологическая обстановка и вопросы идентификации вируса бешенства среди людей на территории Российской Федерации в период 2002–2015 гг. Журнал проблемы особо опасных инфекций. 2017; 3:27–32.
4. Никифоров В.В., Авдеева М.Г. Бешенство. Актуальные вопросы. Журнал эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22(6):295–305.
5. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»:370–382.
6. Chowdhury F.R., Basher A., Amin M.R., Hassan N., Patwary M.I. Rabies in South Asia: fighting for elimination. *Recent Pat. Antiinfect. DrugDiscov.* 2015; 10(1):30–4.
7. Kan V.L., Joyce P., Benator D., Agnes K., Gill J., Irmeler M. et al. Risk assessment for healthcare workers after a sentinel case of rabies and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(3):341–8.

References:

1. Zvereva V.V., Boychenko M.N. Medical microbiology, virology and immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. V.2:316–321. (In Russ.)
2. Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I. Handbook of the epidemiology of infectious diseases. Moscow: ООО «Izdatelstvo» Medical Information Agency», 2019. V.2:199–223. (In Russ.)
3. Onishchenko G.G., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V. et al. Epidemiological situation and issues of rabies virus identification among people in the Russian Federation in the period 2002–2015. *Zhurnal Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy=Journal of the Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2017; 3:27–32. (In Russ.)
4. Nikiforov V.V., Avdeeva M.G. Rabies. Current issues. *Zhurnal Epidemiologii i Infektsionnyye Bolezni=Journal of Epidemiology and Infectious Diseases.* 2017; 22(6):295–305. (In Russ.)
5. SanPiN 3.3686–21 «Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases»:370–382. (In Russ.)
6. Chowdhury F.R., Basher A., Amin M.R., Hassan N., Patwary M.I. Rabies in South Asia: fighting for elimination. *Recent Pat. Antiinfect. DrugDiscov.* 2015; 10(1):30–4.
7. Kan V.L., Joyce P., Benator D., Agnes K., Gill J., Irmeler M. et al. Risk assessment for healthcare workers after a sentinel case of rabies and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(3):341–8.

Статья поступила 08.06.24

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.