ISSN 2072-8107 Print
ISSN 2618-8139 Online

2025
Том 24
№ 1

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С ДЕКАБРЯ 2002 ГОДА, ВЫХОДИТ ЕЖЕКВАРТАЛЬНО

УЧРЕДИТЕЛЬ — ООО «ДИАГНОСТИКА И ВАКЦИНЫ»

СОУЧРЕДИТЕЛЬ — Ассоциация педиатров-инфекционистов

ИЗДАТЕЛЬ — ООО «ДИАГНОСТИКА И ВАКЦИНЫ»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР — В. Ф. Учайкин — академик РАН, д.м.н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА — О. В. Шамшева — д.м.н., профессор

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР — О. В. Молочкова — к.м.н., доцент

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР — О. В. Молочкова — к.м.н., доцент

РЕДКОЛЛЕГИЯ

D. Averbuch — MD, Jerusalem, Israel
В. А. Анохин — д.м.н., профессор, Казань
В. Ф. Баликин — д.м.н., профессор, Иваново
Р. Х. Бегайдарова — д.м.н., профессор, Караганда, Казахстан
Б. М. Блохин — д.м.н., профессор, Москва
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel
С. Г. Горбунов — д.м.н., профессор, Москва
А. В. Горелов — академик РАН, д.м.н., профессор, Москва
Е. А. Дегтярева — д.м.н., профессор, Москва
Л. И. Ильенко — д.м.н., профессор, Москва
О. К. Киселевич — к.м.н., доцент, Москва
О. В. Кладова — д.м.н., профессор, Москва
А. А. Корсунский — д.м.н., профессор, Москва
М. П. Костинов — чл.-корр. акад. РАН, д.м.н., профессор, Москва
Л. В. Крамарь — д.м.н., профессор, Волгоград
В. В. Краснов — д.м.н., профессор, Нижний Новгород
Л. А. Литяева — д.м.н., профессор, Оренбург
Ю. В. Лобзин — академик РАН, д.м.н., профессор, С.-Петербург
Л. Н. Мазанкова — д.м.н., профессор, Москва
Г. П. Мартынова — д.м.н., профессор, Красноярск
В. А. Матвеев — д.м.н., профессор, Витебск, Беларусь
Е. В. Михайлова — д.м.н., профессор, Саратов
О. В. Молочкова — к.м.н., доцент, Москва
В. П. Молочный — д.м.н., профессор, Хабаровск
Д. Ю. Овсянников — д.м.н., профессор, Москва
В. А. Петров — д.м.н., профессор, Москва
Н. В. Полунина — академик РАН, д.м.н., профессор, Москва
И. В. Полеско — д.м.н., профессор, Москва
М. С. Савенкова — д.м.н., профессор, Москва
И. Г. Ситников — д.м.н., профессор, Ярославль
Э. М. Симованьян — д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону
Н. В. Скрипченко — д.м.н., профессор, С.-Петербург
В. Н. Тимченко — д.м.н., профессор, С.-Петербург
Л. Н. Туйчиев — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
В. Ф. Учайкин — академик РАН, д.м.н., профессор, Москва
Г. А. Харченко — д.м.н., профессор, Астрахань
Т. А. Чеботарева — д.м.н., профессор, Москва
О. Л. Чугунова — д.м.н., профессор, Москва
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 им. Н.И. Пирогова. Редакция журнала «Детские инфекции».
Тел./факс +7(499) 256-60-26 detinf.elpub.ru
E-mail: ci-journal@mail.ru; ch-infection@mail.ru

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

Журнал «Детские инфекции» является рецензируемым изданием и внесен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по специальностям:
3.1.21. Педиатрия, 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.2. Эпидемиология

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

Подписано в печать 07.03.2025 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

Содержание

Оригинальные статьи

Суховецкая В. Ф., Чернова Т. М., Тимченко В. Н., Каплина Т. А., Баракина Е. В., Субботина М. Д., Булина О. В., Головачева Е. Г., Писарева М. М. Особенности острого обструктивного ларингита (крупа) у детей в период COVID-19 5

Ермакова И. Н., Шувалов А. Н., Малиновская В. В. Улучшение антиоксидантного статуса при терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья с использованием новой схемы дозирования препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами 11

Любимова А. В., Афанасьев М. К., Иванова Т. Г., Васильев К. Д., Белова Л. В. Этиология и антибиотикорезистентность микрофлоры верхних дыхательных путей у детей разных возрастных групп, обратившихся за амбулаторной помощью 18

В помощь практическому врачу

Блохин Б. М., Стешин В. Ю., Гордиенко Г. И., Бессонов Е. Е., Еренко О. В., Буянкин В. М., Суюндукова А. С., Кагирова З. Р., Королев А. В., Гусева Н. А. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения часто болеющих детей: анализ предпочтений врачей-педиатров первичного звена в выборе терапии 26

Россина А. Л., Чуелов С. Б., Кондратенко Н. В., Гужавина А. А., Жиркова Ю. В., Нассер М. М., Фомушкина А. А., Попова О. П., Шамшева О. В. Коклюш у новорожденных 33

Обзор литературы

Караченцова И. В., Сибирская Е. В., Денисовец В. М., Чернышева М. Ю., Нурматова А. Ф. Пути заражения ВПЧ у девочек разного возраста. 37

Селянина А. П, Козодаева В. И., Саркисян Е. А., Хохлова А. П., Комарова А. А., Нифатова Е. С., Шумилов П. В. Ранняя диагностика и тактика ведения пациентов с нарушением формирования пола 43

Лекция

Мазанкова Л. Н., Савинкова П. Ю. Генетические полиморфизмы и острое повреждение почек 51

Случай из практики

Хохлова А. П., Саркисян Е. А., Жиркова Ю. В., Курина Т. С., Мелкумян Е. Э., Ванян Л. А., Макарова Л. М., Нассер М. М., Цилинская О. В., Шумилов П. В. Клинический случай лейкемоидной реакции у новорожденного на фоне внутриутробной пневмонии 56

Сайфуллин Р. Ф., Гусева Г. Д., Зверева Н. Н., Бутор М. А., Киселева К. А. Клинический случай синдрома реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдром) на фоне течения пневмонии, вызванной атипичными возбудителями 63

История

Чебуркин А. А., Чеботарева Т. А. Кафедре детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России — 60 лет 68

Материалы конгресса

Резолюция XXIII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». 71

ISSN 2072-8107 Print
ISSN 2618-8139 Online

ASSOCIATION PEDIATRICIANS INFECTIONISTS

2025 Vol. 24 № 1

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. Ilienko — 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 07.03.2025

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

Sukhovetskaya V. F., Chernova T. M., Timchenko V. N., Kaplina T. A., Barakina E. V., Subbotina M. D., Bulina O. V., Golovacheva E.G., Pisareva M.M. Features of acute obstructive laryngitis (croup) in children during COVID-19 5

Ermakova I. N., Shuvalov A. N., Malinovskaya V. V. Improvement of antioxidant status in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children with disabilities using a new dosage regimen of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants 11

Liubimova A. V., Afanasev M. K., Ivanova T. G., Vasilev K. D., Belova L. V. Etiology and antibiotic resistance of the microflora of the upper respiratory tract in children who sought outpatient care 18

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

Blokhin B. M., Steshin V. Yu., Gordienko G. I., Bessonov E. E., Erenko O. V., Buyankin V. M., Suyundukova A. S., Kagirova Z. R., Korolev A. V., Guseva N. A. Pharmacoepidemiological study of treatment of frequently ill children: analysis of preferences of primary care pediatricians in choosing therapy 26

Rossina A. L., Chuelov S. B., Kondratenko N. V., Guzhavina A. A., Zhirkova Yu. V., Nasser M.M., Fomushkina A.A., Popova O.P., Shamsheva O.V. Whooping cough in newborns 33

REVIEW OF THE LITERATURE

Karachentsova I.V., Sibirskaya E.V., Denisovets V. M., Chernysheva M.Y., Nurmatova A.F. Mechanisms of HPV transmission among girls of different ages 37

Selyanina A.P., Kozodaeva V.I ., Sarkisyan H.A., Khokhlova A.P., Komarova A.A., Nifatova E.S., Shumilov P. V. Early diagnosis and management of patients with gender formation disorders 43

LECTURE

Mazankova L.N., Savinkova P.Y. Genetic polymorphisms and acute kidney injury 51

CASE REPORT

Khokhlova A.P., Sarkisyan H.A., Zhirkova Y.V., Kurina T.S., Melkumyan E.E., Vanyan L.A., Makarova L.M., Nasser M.M., Tsilinskaya O.V., Shumilov P. V. A clinical case of leuckemoid reaction in newborn with congenital pneumonia 56

Sayfullin R.F., Kiseleva K.A., Butor M.A., Zvereva N.N., Guseva G.D. A case of RIME syndrome of pneumonia caused by atypical pathogens 63

HISTORY

Cheburkin A. A., Chebotareva T. A. The Department of Pediatric Infectious Diseases of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation is 60 years old 68

RESOLUTION OF CONGRESS 71

CC BY 4.0

Особенности острого обструктивного ларингита (крупа) у детей в период COVID-19

Суховецкая В. Ф.[1], Чернова Т. М.[1], Тимченко В. Н.[1], Каплина Т. А.[1], Баракина Е. В.[1], Субботина М. Д.[1], Булина О. В.[1], Головачева Е. Г.[2], Писарева М. М.[2]

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург
[2]ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Круп вызывает у детей угрожающее жизни состояние. **Цель**: изучить этиологическую структуру острого обструктивного ларингита и выявить клинико-иммунологические особенности синдрома крупа у детей при COVID-19. **Материалы и методы.** Представлен анализ этиологической структуры острого обструктивного ларингита у 897 детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет. Этиологическая расшифровка проводилась методом ПЦР, цитокиновый статус (содержание ИФН-α и -γ, ИЛ-1β, -8 и -17) определяли методом ИФА в материале из носоглотки больных. Пациентов с крупом при коронавирусной инфекции разделили на группы: I группа — дети с сезонными коронавирусами (n = 39), II группа — дети с COVID-19 (n = 30). **Результаты**. Удельный вес вирусного острого обструктивного ларингита — 86,0%. Лидирующие провокаторы стеноза гортани — вирусы парагриппа (26,9%). Дети с COVID-19 чаще переносили стеноз гортани II степени (60,0%) с одышкой смешанного характера (26,7%) на фоне выраженной интоксикации (63,3%) и умеренного катарального синдрома (70,0%) с присоединением синдрома крупа чаще на вторые (43,3%) и третьи (40,0%) сутки заболевания. Активация местного иммунитета и клиническая симптоматика катарально-респираторного синдрома была обусловлена увеличением содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, -8, -17 и соотношением ИЛ-17/ИЛ-8 в глоточном секрете у детей II группы с COVID-19, что коррелировало с низкими показателями ИФН-α и - γ. **Заключение**. Круп при COVID-19 у детей проявляется типично. Наиболее подвержены дети с отягощенным преморбидным фоном, что коррелировало с низкими показателями интерферонов и повышенным содержанием интерлейкинов. Острый обструктивный ларингит при COVID-19 следует рассматривать как одно из клинических проявлений коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: острый обструктивный ларингит, круп, дети, COVID-19, цитокины, интерфероны

Features of acute obstructive laryngitis (croup) in children during COVID-19

Sukhovetskaya V. F.[1], Chernova T. M.[1], Timchenko V. N.[1], Kaplina T. A.[1], Barakina E. V.[1], Subbotina M. D.[1], Bulina O. V.[1], Golovacheva E. G.[2], Pisareva M. M.[2]

[1]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

[2]Federal State Budgetary Institution «A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Croup causes a life-threatening condition in children. **Objective:** to study the etiological structure of acute obstructive laryngitis and to identify the clinical and immunological features of croup syndrome in children with COVID-19. **Materials and methods.** The article presents an analysis of the etiological structure of acute obstructive laryngitis in 897 children aged 6 months to 5 years. Etiological decoding was carried out by the PCR method, the cytokine status (the content of IFN-α and -γ, IL-1β, -8 and -17) was determined by the ELISA method in the material from the nasopharynx of patients. Patients with croup in coronavirus infection were divided into groups: Group I — children with seasonal coronaviruses (n = 39), Group II — children with COVID-19 (n = 30). Results. The proportion of viral acute obstructive laryngitis is 86.0%. The leading provocateurs of laryngeal stenosis are parainfluenza viruses (26.9%). Children with COVID-19 more often suffered from grade II laryngeal stenosis (60.0%) with dyspnea of mixed nature (26.7%) against the background of severe intoxication (63.3%) and moderate catarrhal syndrome (70.0%) with the addition of croup syndrome more often on the second (43.3%) and third (40.0%) days of the disease. Activation of local immunity and clinical symptoms of catarrhal-respiratory syndrome were due to an increase in the content of proinflammatory cytokines IL-1β, -8, -17 and the IL-17/IL-8 ratio in the pharyngeal secretion in children of group II with COVID-19, which correlated with low levels of IFN-α and -γ. **Conclusion.** Croup in COVID-19 in children is typical. Children with a complicated premorbid background are most susceptible, which correlated with low interferon levels and increased interleukins. Acute obstructive laryngitis in COVID-19 should be considered as one of the clinical manifestations of coronavirus infection.

Keywords: laryngitis, croup, children, COVID-19, cytokines, interferons

Для цитирования: Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Баракина Е.В., Субботина М.Д., Булина О.В., Головачева Е.Г., Писарева М.М. Особенности острого обструктивного ларингита (крупа) у детей в период COVID-19. Детские инфекции. 2025; 24(1):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-5-10

For citation: Sukhovetskaya V.F., Chernova T.M., Timchenko V.N., Kaplina T.A., Barakina E.V., Subbotina M.D., Bulina O.V., Golovacheva E.G., Pisareva M.M. Features of acute obstructive laryngitis (croup) in children during COVID-19. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2025; 24(1):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-5-10

Информация об авторах:

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

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

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

Каплина Татьяна Анатольевна (Kaplina T., PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; k.kta@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-1659-2058

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

Субботина Мария Дмитриевна (M. Subbotina, PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; m.03@bk.ru; https://orcid.org/0000-0001-8748-7146
Булина Оксана Владимировна (Bulina O., PhD) , к.м.н., доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; oksanabulina@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-2997-7777
Головачева Екатерина Георгиевна (Golovacheva E., MD), д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения РВИ у детей ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; okdixi@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1934-7288
Писарева Мария Михайловна (Pisareva M., PhD), к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; maria.pisareva@influenza.spb.ru; https://orcid.org/0000-0002-1499-9957 maria.pisareva@influenza.spb.ru

Острый обструктивный ларингит (круп) — угрожающее жизни состояние является актуальной проблемой педиатрии, так как в части случаев приводит к летальным исходам [1,2].

Как правило, стеноз гортани развивается у детей раннего и младшего возраста (до 5—6 лет). Предрасполагающими факторами являются анатомо-физиологические особенности: малый диаметр, мягкость и податливость хрящевого скелета гортани; короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани; высокорасположенные и непропорционально короткие голосовые складки; узкий и изогнутый надгортанник; обильная васкуляризация слизистой оболочки гортани, трахеи и бронхов; гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель; функциональная незрелость рефлексогенных зон и гиперпарасимпатикотония; повышенная нервно-рефлекторная возбудимость ребенка [3,4].

Формирование обструктивного синдрома при инфекционном поражении респираторного тракта обусловлено нарушением процесса образования интерферонов (ИФН), а также дисбалансом иммунологических механизмов защиты. Доказаны универсальные противовирусные свойства ИФН, особенно ИФН I (ИФН-α/β) и III (ИФН-γ) типов, а именно их способность к ингибиции репродукции РНК- и ДНК содержащих вирусов за счет активации ферментов, сигнализирующих здоровым клеткам об опасности заражения [5,6].

В последние годы показано, что многие респираторные вирусы, в том числе SARS-CoV-2, могут подавлять высвобождение ИФН I и III типов из инфицированных клеток и провоцировать развитие синдрома обструкции в сочетании с повышением активности провоспалительных реакций у детей. При этом активируется синтез интерлейкинов (ИЛ)-1β и ИЛ-8 и от их уровня во многом зависит выраженность воспалительной реакции с ее классическими проявлениями (гиперемия, развитие отека, болевой синдром, нарушение функции). Особую роль играет ИЛ-17, который, как и ИЛ-8, может индуцировать местное воспаление. Кроме того, ИЛ-17 участвует в активации иммунного ответа с характерным дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, что способствует развитию аллергических реакций и синдрома обструкции респираторного тракта в ответ на вирусную инвазию [5,6,7].

Наиболее часто причинно-значимыми возбудителями острого обструктивного ларингита являются вирусы парагриппа, гриппа, респираторно-синтициальный (РС-) и аденовирусы, реже корона-, рино-, бока- и метапневмовирусы [1,4,8]. В крайне редких случаях круп может быть обусловлен бактериальными возбудителями [9].

Клинические проявления синдрома крупа характеризуются грубым «лающим» кашлем, осиплостью голоса (вплоть до афонии) и инспираторной одышкой, которая при нарастании может приобретать смешанный характер с участием вспомогательной мускулатуры грудной клетки и прогрессированием дыхательной недостаточности вплоть до асфиксии [4,10,11]. Однако, выраженность клинических проявлений и характер течения острого обструктивного ларингита отличаются разнообразием и динамикой развития [12].

В период пандемии COVID-19 традиционно циркулирующие респираторные вирусы регистрировались реже, а лидирующим этиологическим агентом поражения верхних и нижних дыхательных путей у детей был новый коронавирус, который вызывал различные варианты заболевания — от бессимптомных до тяжелых форм [11,13,14,15].

Несмотря на завершение пандемии и формирование популяционного иммунитета, штаммы SARS-CoV-2 циркулируют и продолжают мутировать, при этом уступая место сезонным респираторным вирусам. Генетическое разнообразие нового коронавируса по-прежнему представляет серьезную угрозу, так как масштабное распространение инфекции может стать причиной эпидемий и пандемий с увеличением числа тяжелых форм заболевания [7, 16].

До настоящего времени в доступной литературе имеются единичные публикации о случаях развития крупа на фоне COVID-19 [8, 17].

Цель исследования: изучить этиологическую структуру острого обструктивного ларингита и выявить клинико-иммунологические особенности синдрома крупа у детей при COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ медицинских карт стационарного больного 897 пациентов в возрасте от 6 мес. до 5 лет, находившихся на лечении в инфекционных отделениях детских больниц г. Санкт-Петербурга (ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова и ДГБ №4 Св. Ольги) в 2022—2024 гг. с диагнозом «Острый обструктивный ларингит».

Критериями включения в исследование являлись: длительность заболевания не более 3-х дней, отсутствие противовирусной, местной антисептической и элиминационной терапии до проведения лабораторного исследования.

С момента поступления в стационар за всеми больными устанавливалось клиническое наблюдение с изучением анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза.

Для верификации возбудителя у всех пациентов в течение первых суток пребывания в стационаре проводился забор отделяемого с задней стенки глотки для определения генетического материала вирусов гриппа А (H3N2, H1N1 pdm) и В, парагриппа, РС-, адено-, рино-, метапневмо-, бока- и коронавирусов: сезонных ОС43, NL63, 229E, HKU-1 и нового SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-систем «АмплиПрайм® ОРВИ-комплекс», «АмплиПрайм® SARS-CoV-2/Flu (A/B/H1pdm09)» (ООО «НекстБио», Москва).

Цитокиновый статус (содержание ИФН-α и ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ -8 и ИЛ -17) исследовали в надосадочной жидкости назофарингеальных соскобов методом иммуноферментного анализа (ИФА) в остром периоде заболевания с использованием коммерческих наборов (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия) в лаборатории ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России.

Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%)

и расчетом доверительного интервала (ДИ) по Клопперу-Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия $p < 0,05$.

Для выявления наиболее значимых цитокиновых маркеров использовали метод бинарной логистической регрессии с их пошаговым включением. Различия считались статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов лабораторного обследования наблюдаемых пациентов с острым обструктивным ларингитом показал, что вирусная этиология заболевания была выявлена в 86,0% (n = 771) случаев. У 126 (14,0%) детей результаты обследования на респираторную группу вирусов оказались отрицательными, что может быть обусловлено как ранним началом противовирусной терапии на амбулаторном этапе, так и другой причиной поражения дыхательных путей (бактериальные или атипичные возбудители) [18,19].

В подавляющем большинстве случаев заболевание протекало в виде моноинфекции (n = 651/84,4%, ДИ:81,8%—87,0%), значительно реже в глоточном секрете выявлялись два и более возбудителя (n = 120/15,6%). Как и до пандемии COVID-19 у госпитализированных пациентов с острой респираторной вирусной моноинфекцией лидировали негриппозные вирусы [16,20], удельный вес которых составил 86,3% (n = 562). В этиологической структуре острого обструктивного ларингита преобладали вирусы парагриппа (n = 175/26,9%, ДИ:23,5%—30,5%), реже выявлялись вирусы гриппа (n = 89/13,7%), РС- (n = 79/12,1%) и аденовирусы (n = 71/10,9%) (рис. 1). Частота участия бока- (n = 57/8,8%), рино- (n = 56/8,6%), и метапневмовирусов (n = 55/8,4%) в развитии стеноза гортани была значительно ниже. Коронавирусная инфекция была верифицирована у 10,6% (n = 69) больных с крупом, что соответствует уровню препандемического сезона 2018—2019 гг. (10,8%) [21]. Однако с появлением в циркуляции нового коронавируса SARS-CoV-2, доля сезонных коронавирусов (OC43, NL63, 229E, HKU-1) среди возбудителей ОРВИ снизилась почти в 2 раза и составила в среднем 6,0% (n = 39). Однако COVID-19 был зарегистрирован лишь у 4,6% (n = 30) наблюдаемых пациентов.

При сочетанных вирусных инфекциях преимущественно имели место комбинации парагриппа с коронавирусами (n = = 21/17,5%), гриппом (n = 19/15,8%), РС- (n = 14/11,7%) и аденовирусами (n = 13/10,8%), а также коронавирусов с гриппом (n = 12/10,0%), РС- (n = 11/9,2%) и риновирусами (n = 10/8,3%). Значительно реже регистрировалась коинфекция парагриппа с рино- (n = 7/5,8%) и метапневмовирусами (n = 6/5,0%), коронавирусов с метапневмо- (n = 5/4,2%) и бокавирусами (n = 2/1,7%) (рис. 2).

Изучение возрастной структуры пациентов с острым обструктивным ларингитом, вызванным сезонными респираторными вирусами (n = 702), подтвердило [22], что основную долю составили дети раннего возраста — от 6 мес. до 3 лет (n = = 556/72,1%, ДИ:76,0%—82,1%), по сравнению с детьми в возрасте от 3 до 5 лет (n = 196/27,9%) (рис. 3). В возрастной структуре пациентов с крупом на фоне коронавирусной моноинфекции, вызванной сезонными вирусами (n = 39), также преобладали дети раннего возраста — от 6 мес. до 3 лет (n = 29/74,4%, ДИ:57,9%—87,0%), реже стеноз гортани регистрировали у детей в возрасте от 3 до 5 лет (n = 10/25,6%).

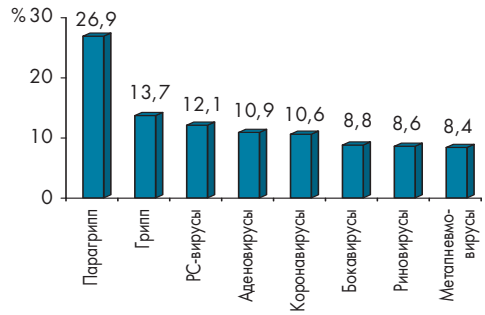

Рисунок1. Этиологическая структура респираторных вирусных моно-инфекций у госпитализированных детей с острым обструктивным ларингитом (n = 651)
Figure1. Etiological structure of respiratory viral mono-infections in hospitalized children with acute obstructive laryngitis (n = 651)

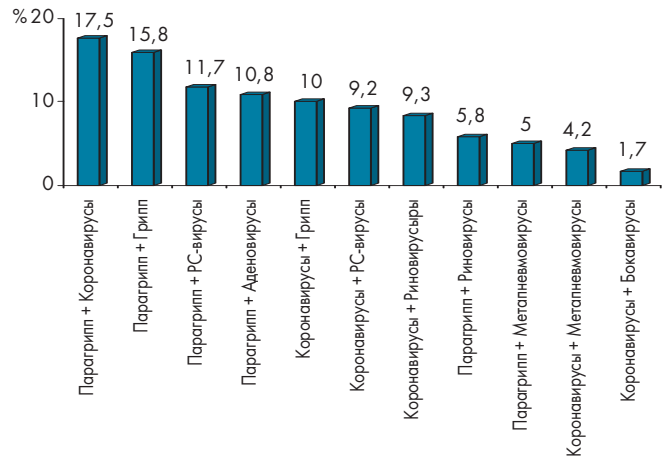

Рисунок 2. Этиологическая структура вирусных микст-инфекций у госпитализированных детей с острым обструктивным ларингитом (n = 120)
Figure 2. Etiological structure of viral mixed infections in hospitalized children with acute obstructive laryngitis (n = 120)

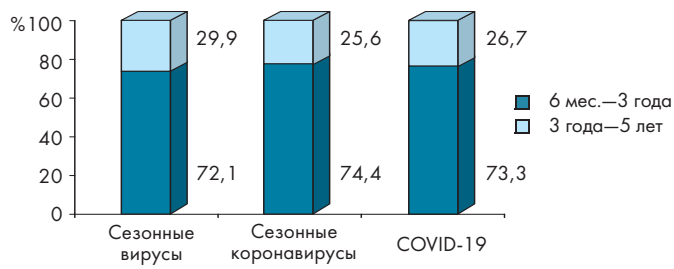

Рисунок 3. Возрастная структура пациентов с острым обструктивным ларингитом (n = 771)
Figure 3. Age structure of patients with acute obstructive laryngitis (n = 771)

Аналогичные результаты, отмечены у детей с COVID-19 (n = 30): в возрасте от 6 мес. до 3 лет частота встречаемости стеноза гортани (n = 22/73,3%, ДИ:54,1%—87,7%) превалировала над частотой встречаемости у детей в возрасте от 3 до 5 лет (n = 8/26,7%).

При анализе гендерных особенностей детей с крупом при сезонных ОРВИ установили статистически значимое преобладание мальчиков (n = 484/68,9%, ДИ:65,4%—72,4%) над

Таблица 1. Содержание цитокинов в материале из носоглотки у детей с острым обструктивным ларингитом в зависимости от типа коронавирусов
Table 1. Content of cytokines in material from the nasopharynx in children with acute obstructive laryngitis depending on the type of coronavirus

Цитокины/ Cytokines	Норма пг/мл (*M* ± *m*)/ Norm pg/ml (*M* ± *m*)	Дети с коронавирусной инфекцией/Children with coronavirus infection	
		I группа (сезонные коронавирусы)/ Group I (seasonal coronaviruses) (*n* = 39)	II группа (SARS-CoV-2)/ Group II (SARS-CoV-2) (*n* = 30)
ИЛ-1β	15,6 ± 2,4	28,0 ± 4,5	31,0 ± 6,1
ИЛ-8	25,1 ± 3,5	210,4 ± 30,3*	322,3 ± 29,7
ИЛ-17	21,0 ± 3,1	342,3 ± 71,4*	675,6 ± 47,6
ИФН-α	23,3 ± 3,8	8,5 ± 1,7*	0,4 ± 0,1
ИФН-γ	25,6 ± 2,7	9,2 ± 3,3	5,4 ± 0,2
ИЛ-17/ ИЛ-8	0,8 ± 0,3	1,6 ± 0,04*	2,1 ± 0,02

* — $p < 0,05$ по отношению к соответствующему показателю II группы; * — $p < 0.05$ in relation to the corresponding indicator of group II

девочками (*n* = 218/31,1%). Схожая тенденция наблюдалась и при коронавирусной инфекции — как в группе с сезонной коронавирусной моноинфекцией, так и при COVID-19 доля заболевших мальчиков (*n* = 25/64,1% и *n* = 20/66,7% соответственно) была в 2 раза больше девочек (*n* = 14/35,9% и *n* = 10/33,3% соответственно) (χ^2=0,05, *p* = 0,825).

Преморбидный фон у наблюдаемых пациентов с обструктивным ларингитом на фоне сезонных ОРВИ был достаточно разнообразным. Проведенный анализ показал, что значимо чаще в анамнезе у этих детей отмечались повторные острые респираторные заболевания (ОРЗ) (*n* = 526/74,9%, ДИ: 71,6%—78,1%) и аллергические дерматозы (*n* = 382/54,4%, ДИ: 50,6%—58,1%), реже — ЛОР-патология (*n* = 193/27,5%). Такие состояния, как недоношенность, раннее искусственное вскармливание, рахит, перинатальная энцефалопатия вместе составили 20,1% (*n* = 141) случаев. У детей с сезонной коронавирусной моноинфекцией частота повторных ОРЗ (*n* = 21/53,8%), аллергических дерматозов (*n* = 18/46,2%) и ЛОР-патологии (*n* = 15/38,5%) значимо не отличалась, однако другие неблагоприятные состояния раннего периода жизни в совокупности отмечались в 2 раза чаще (*n* = 17/43,6%). В тоже время практически у всех пациентов с COVID-19 круп развивался при отягощенном преморбидном фоне. Так у 26/86,7% детей в анамнезе наблюдались частые случаи острых респираторных заболеваний, у 24/80,0% имели место аллергические дерматозы, а 22/73,3% больных страдали патологией со стороны ЛОР-органов. В 2/3 случаев (*n* = 20/66,7%) отмечались недоношенность, раннее искусственное вскармливание, рахит, перинатальная энцефалопатия. Таким образом, изучение анамнеза жизни показало, что наиболее подвержены развитию обструктивного ларингита являются больные COVID-19 с коморбидной патологией.

Для изучения клинических особенностей синдрома крупа при COVID-19 (II группа) нами проведено сравнение с пациентами, у которых осложнение в виде стеноза гортани развилось на фоне сезонной коронавирусной моноинфекции (I группа). Степень стеноза гортани определяли в соответствии с клиническими рекомендациями [4].

Сравнительный анализ показал, что повышение температуры тела до 38,0—38,5°C с одинаковой частотой отмечалось у детей I группы (*n* = 14/35,9%) и II группы (*n* = 11/36,7%). В тоже время более высокая лихорадка (38,6—39,0°C) незначимо чаще отмечалась у пациентов с COVID-19 (*n* = 10/33,3% и *n* = 7/17,9% соответственно), тогда как субфебрильная температура регистрировалась чаще в I группе (*n* = = 18/46,2% и *n* = 9/30,0% соответственно) (χ^2=2,76, *p* = 0,251).

Симптомы интоксикации в виде недомогания, снижения аппетита головной боли и болей в мышцах (у детей 3—5 лет) встречались у всех пациентов. Однако выраженные проявления синдрома интоксикации значимо преобладали у больных с COVID-19 (*n* = 19/63,3%) по сравнению с I группой (*n* = = 14/35,9%) (χ^2=5,12, *p* = 0,024).

Катаральные симптомы (сухой или малопродуктивный кашель, заложенность носа со скудной, в ряде случаев продолжительной ринореей, гиперемия небных дужек и слизистой оболочки задней стенки глотки, у детей 3—5 лет — першение и боль в горле) также были более выражены у пациентов II группы (*n* = 9/30,0% и *n* = 5/12,8% соответственно) (χ^2=3,09, *p* = 0,078). На характерные для COVID-19 гипо-/аносмию и гипо-/агевзию пожаловались только 20,0% (*n* = 6) детей из II группы, что связано с невозможностью ребенка, особенно раннего возраста, описывать эти ощущения.

Острый обструктивный ларингит как у детей с сезонными коронавирусами, так и с COVID-19 отмечался с одинаковой частотой и чаще осложнял течение основного заболевания на вторые (*n* = 16/41,0% и *n* = 13/43,3%, соответственно) и третьи (*n* = 15/38,5% и *n* = 12/40,0%, соответственно) сутки с момента появления респираторной симптоматики (χ^2 = 0,16, *p* = 0,921). Реже круп развивался уже в первые сутки болезни (*n* = 8/20,5% и *n* = 5/16,7% соответственно). При этом у детей с сезонной коронавирусной моноинфекцией значимо чаще (*n* = 25/64,1%) диагностировался стеноз гортани I степени, тогда как стеноз гортани II степени регистрировался у большинства пациентов с COVID-19 (*n* = 18/60,0%) (χ^2 = = 3,96, *p* = 0,046). Стеноз гортани III степени ни в одном случае не наблюдался.

Инспираторная одышка (стридор) является одним из основных симптомов крупа и обусловлена турбулентным потоком воздуха при вдохе через суженный просвет голосовой щели [22]. Следует отметить, что в 26,7% (*n* = 8) случаев при COVID-19 одышка имела смешанный характер и сочеталась с приступообразным кашлем, что может быть обусловлено вовлечением в воспалительный процесс нижних отделов респираторного тракта.

У большей части пациентов как с сезонной коронавирусной моноинфекцией, так и с COVID-19 явления стеноза гортани были полностью купированы в течение 1-ых суток пребывания в стационаре (*n* = 24/61,5% и *n* = 18/60,0% соответственно), 2-ых суток — еще у *n* = 12/30,8% и *n* = 8/26,7% детей соответственно. И только в 7,7% (*n* = 3) случаев у больных I группы и 13,3% (*n* = 4) случаев во II группе симптомы крупа сохранялись в течение 3-х суток.

Течение заболевания у детей как I группы, так и II группы в большинстве случаев было гладким (*n* = 36/92,3% и *n* = 22/73,3% соответственно). Тем не менее негладкое течение в ви-

де развития нисходящего трахеобронхита у пациентов с COVID-19 произошло в 3,5 раза чаще (*n* = 8/26,7%) по сравнению с больными сезонной коронавирусной моноинфекцией (*n* = 3/7,7%).

Степень выраженности и продолжительности синдрома крупа, а также интоксикации и катаральных проявлений со стороны верхних дыхательных путей зависели и от иммунного ответа, обусловленного активностью продукции цитокинов, уровни которых в отделяемом с задней стенки глотки в остром периоде коронавирусной инфекции у детей I и II группы имели достоверные различия (табл. 1).

Показано, что уровень ИЛ-1β, синтезируемого и выделяемого преимущественно макрофагами и моноцитами и инициирующего острую фазу воспаления при любых этиологических формах ОРВИ, особенно значимо повышается в материале из носоглотки [23]. В нашем исследовании у детей с сезонными коронавирусами ИЛ-1β (28,0 ± 4,5 пг/мл) и у детей с COVID-19 ИЛ-1β (31,0 ± 6,1 пг/мл) отмечалось значимое повышение показателя по отношению к норме ИЛ-1β (15,6 ± 2,4 пг/мл). Достоверно более высокий уровень ИЛ-8 и ИЛ-17 в материале из носоглотки наблюдали у детей II группы с COVID-19 (322,3 ± 29,7 пг/мл и 675,6 ± 47,6 пг/мл соответственно), по сравнению с пациентами I группы с сезонными коронавирусами (210,4 ± 30,3 пг/мл и 342,3 ± ± 71,4 пг/мл соответственно) ($p < 0,05$). Активация местного иммунитета была обусловлена увеличением содержания провоспалительных цитокинов, что соответствовало клинике катарального синдрома.

Для острого обструктивного ларингита информативным показателем является соотношение IL-17/IL-8 [1]. По нашим результатам соотношение ИЛ-17/ИЛ-8 у детей II группы (2,1 ± 0,02 пг/мл) было статистически значимо выше, чем у детей с сезонными коронавирусами (1,6 ± 0,04 пг/мл) ($p < 0,05$), за счет более выраженного увеличения IL-17 при COVID-19, что способствовало развитию синдрома обструкции респираторного тракта в ответ на вирусную инвазию и, возможно, более продолжительное сохранение явлений стеноза гортани (до трех суток).

В последние годы показано, что многие респираторные вирусы, в том числе SARS-CoV-2, способны подавлять выработку ИФН I и III типа у детей с развитием синдрома острой обструкции дыхательных путей [5,6]. В нашем исследовании прослеживается такая тенденция: у детей с COVID-19 ниже содержание ИФН-2а (0,4 ± 0,1 пг/мл) и ИФН-γ (5,4 ± 0,2 пг/мл), по сравнению с детьми с сезонными коронавирусами ИФН-α (8,5 ± 1,7 пг/мл) и ИФН-γ (9,2 ± 3,3 пг/мл) ($p < 0,05$), что, возможно, объясняет развитие нисходящего трахеобронхита у детей, за счет снижения выработки ИФН, которые способны оказывать противовирусное действие.

Заключение

Проведенный нами анализ показал, что среди госпитализированных детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет с острым обструктивным ларингитом удельный вес вирусных стенозов гортани составил 86,0%. Ведущим этиологическим фактором формирования крупа остаются вирусы парагриппа, как при моно- (26,9%), так и при микст-инфекциях с другими респираторными вирусами. Синдром крупа наравне с различными сезонными респираторными вирусами может вызывать и новый коронавирус SARS-Cov-2 как в виде моноинфекции, так и в виде вирус-вирусных ассоциаций.

Демографическая структура пациентов с острым обструктивным ларингитом не изменилась при появлении в циркуляции нового возбудителя (SARS-Cov-2) и характеризовалась преобладанием детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет, преимущественно мужского пола.

Одним из факторов риска развития крупа у детей по-прежнему является отягощенный преморбидный фон, особенно наличие в анамнезе рекуррентных респираторно-вирусных инфекций и аллергических заболеваний. Наибольшее влияние коморбидные состояния оказывали при COVID-19, что способствовало более частому развитию стеноза гортани II степени (60,0%) и негладкому течению заболевания (26,7%).

Острый стенозирующий ларингит у пациентов с COVID-19 в большинстве случаев развивался на вторые (43,3%) и третьи (40,0%) сутки заболевания на фоне фебрильной лихорадки, выраженной интоксикации и умеренно выраженных катаральных симптомов с присоединением стеноза гортани. Тем не менее явления стеноза гортани в 60,0% случаев были полностью купированы в течение 1-ых суток пребывания в стационаре, еще у 26,7% детей — в течение 2-х суток.

Проведенное исследование показало, что у детей с острым обструктивным ларингитом при коронавирусной инфекции, имелись статистически значимые различия в содержании провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-8 и ИЛ-17 в материале из носоглотки в независимости от типа коронавирусов. Значимым для детей с SARS-CoV-2 был высокий уровень ИЛ-8 и значительно более высокие показатели ИЛ-17, что коррелировало с низкими ИФН-α и ИФН-γ. Такое содержание цитокинов у детей с COVID-19 сопровождалось регистрацией клинических проявлений катарального синдрома и нисходящего трахеобронхита. Коэффициент соотношения ИЛ-17/ИЛ-8 на локальном уровне в носоглотке у детей с SARS-CoV-2 был выше, чем у детей с сезонными коронавирусами, за счет увеличения ИЛ-17, что можно использовать для прогноза длительности течения стеноза гортани.

Таким образом, острый обструктивный ларингит при COVID-19 следует рассматривать как одно из клинических проявлений коронавирусной инфекции.

Список литературы:

1. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Каплина Т.А., Починяева Л.М. и др.. Этиотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций со стенозирующими ларинготрахеитами. Детские инфекции. 2018; 17(2): 29—33. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-29-33
2. Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J., Urcus A., Almgren-Rachtan A., Factors affecting the choice of budesonide in the therapy of croup, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022; 39(5):893—901. doi.org/10.5114/ada.2022.120883
3. Острая респираторная вирусная инфекция: Клинические рекомендации МЗ РФ. Союз педиатров России. 2022. Доступ из рубрикатора клинических рекомендаций МЗ РФ: https://cr.minzdrav.gov.ru/ recomend/25_2
4. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит у детей: Клинические рекомендации МЗ РФ. Союз педиатров России. 2021. Доступ из

References:

1. Timchenko V.N., Sukhovetskaya V.F., Kaplina T.A., Pochiniaeva L.M. et al. Etiotropic therapy for acute respiratory viral infections with stenosing laryngotracheitis. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2018; 17(2):29—33. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-29-33
2. Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J., Urcus A., AlmgrenRachtan A. Factors affecting the choice of budesonide in the therapy of croup, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022; 39(5):893—901. doi.org/10.5114/ada.2022.120883
3. Ostraya respiratornaya virusnaya infekciya [Acute respiratory viral infection]. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Soyuz pediatrov Rossii. 2022. Dostup iz rubrikatora klinicheskikh rekomendacij MZ RF: https://cr.minzdrav.gov.ru/ recomend/25_2 (In. Russ)
4. Ostryj obstruktivnyj laringit (krup) i ehpiglottit u detej [Acute obstructive laryngitis (croup) and epiglottitis in children]. Klinicheskie rekomendacii MZ RF.

рубрикатора клинических рекомендаций МЗ РФ: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/352_2
5. Dinarello C.A., Overview of the IL-1 familyin innate inflammation and acquired immunity. *Immunol. Rev.* 2018; 281:8—27. doi:10.1111/imr.12621
6. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369(6504):718—724. doi.org/10.1126/science.abc6027
7. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Тимонина В.С., и др. Клинико-иммунологическая оценка эффективности интраназального препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b у детей с обструктивным ларингитом, ассоциированным с эпидемически значимыми респираторными инфекциями. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2024; 13(3):29—36. doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-3-29-36
8. Строганова М.А., Мартынова Г.П., Богвилене Я.А. и др. Круп у детей в период пандемии COVID-19. Детские инфекции. 2023; 22(4):10—14. doi: 10.22627/2072-8107-2023-22-4-10-14
9. Баранов А.А., Дайхес Н.А., Козлов Р.С. и др. Современные подходы к ведению детей с острым обструктивным ларингитом и эпиглоттитом. Педиатрическая фармакология. 2022; 19(1):45—55. doi.org/10.15690/pf.v19i1.2373
10. Johns Hopkins University Medicine. Coronavirus Resource Center. [Cited 2023 June 3]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
11. Murata Y., Tomari K., Matsuoka T. Children with croup and SARS-CoV-2 infection during the large outbreak of Omicron. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022; 41(5):e249. doi. org/10.1097/INF.0000000000003484
12. Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv. Virus Res.* 2016; 96:219—243. doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.006
13. Kammoun R., Masmoudi K. Paediatric aspects of COVID-19: An update. *Respir. Med. Res.* 2020; 78:100765. doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100765
14. Mehta N.S., Mytton O.T., Mullins E.W.S., Fowler T.A., Falconer C.L., Murphy O.B., Langenberg C., Jayatunga W.J.P., Eddy D.H., Nguyen-Van-Tam J.S. SARS-Cov-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9):2469-2479. doi.org/10.1093/cid/ciaa556
15. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7):747—754. doi.org/10.1002/jmy.25807
16. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39(5):355—368. doi.org/10.1097/INF.0000000000002660
17. Mathieson T., Leutcher I. Acute subglottic laryngitis: an uncommon SARS-CoV2. *BMJ Case Reports.* 2024; 17(5): e260122. doi:10.1136/bcr-2024-260122
18. Gunjan Gupta; Kunal Mahajan Acute Laryngitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534871/
19. Столярова Е.А. Ложный круп — симптомы и лечение. Проболезни. Доступно: https://probolezny.ru/lozhnyy-krup/#8
20. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семененко Т.А., Шувалов А.Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(1):100—106. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106
21. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Булина О.В., Писарева М.М. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде. Детские инфекции. 2021; 20(1):5—11. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11
22. Mazurek H, Bręborowicz A, Doniec Z, Emeryk A, Krenke K, Kulus M, Zielnik-Jurkiewicz B. Acute Subglottic Laryngitis. Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and Clinical Picture. *Advances in Respiratory Medicine.* 2019; 87(5):308—316. doi.org/10.5603/ARM.2019.0056
23. Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Russian Medical Inquiry.* 2021; 5(1):32—37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.

Soyuz pediatrov Rossii. 2021. Dostup iz rubrikatora klinicheskikh rekomendacij MZ RF: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/352_2 (In. Russ.)
5. Dinarello C.A., Overview of the IL-1 familyin innate inflammation and acquired immunity. *Immunol. Rev.* 2018; 281:8—27. doi:10.1111/imr.12621
6. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369(6504):718—724. doi.org/10.1126/science.abc6027
7. Afanasieva O.I., Golovacheva E.G., Timonina V.S., Gonchar V.V. et al. Clinical and immunological effectiveness assessment of the intranasal recombinant interferon alpha-2b medicine in children with obstructive laryngitis and epidemically significant respiratory infections. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie=Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2024; 13(3): 29—36. doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-3-29-36 (in Russ.)
8. Stroganova M.A., Martynova G.P., Bogvilene Ya.A., Elmina K.O., Ikkes L.A., Evreimova S.V., Belkina A.B. Croup in children in the period of the COVID-19 pandemic. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2023; 22(4):10—14. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-10-14
9. Baranov A.A., Dajhes N.A., Kozlov R.S., [i dr.]. Sovremennye podkhody k vedeniyu detej s ostrym obstruktivnym laringitom i ehpiglottitom [Modern approaches to the management of children with acute obstructive laryngitis and epiglottitis]. *Pediatricheskaya Farmokologiya.* 2022; 19(1):45—55. doi.org/10.15690/pf.v19i1.2373 (In. Russ)
10. Johns Hopkins University Medicine. Coronavirus Resource Center. [Cited 2023 June 3]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
11. Murata Y., Tomari K., Matsuoka T. Children with croup and SARS-CoV-2 infection during the large outbreak of Omicron. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022; 41(5): e249. doi. org/10.1097/INF.0000000000003484
12. Kindler E., Thiel V., Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv. Virus Res.* 2016; 96:219—243. doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.006
13. Kammoun R., Masmoudi K. Paediatric aspects of COVID-19: An update. *Respir. Med. Res.* 2020; 78:100765. doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100765
14. Mehta N.S., Mytton O.T., Mullins E.W.S., Fowler T.A., Falconer C.L., Murphy O.B., Langenberg C., Jayatunga W.J.P., Eddy D.H., Nguyen-Van-Tam J.S. SARS-Cov-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9):2469—2479. doi.org/10.1093/cid/ciaa556
15. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7):747—754. doi.org/10.1002/jmy.25807
16. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39(5):355—368. doi.org/10.1097/INF.0000000000002660
17. Mathieson T., Leutcher I. Acute subglottic laryngitis: an uncommon SARS-CoV2. *BMJ Case Reports.* 2024; 17(5): e260122. doi:10.1136/bcr-2024-260122
18. Gunjan Gupta; Kunal Mahajan Acute Laryngitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534871/
19. Stolyarova E.A. Lozhnyj krup — simptomy i lechenie [False croup — symptoms and treatment]. Available from: Probolezni. https://probolezny.ru/lozhnyy-krup/#8 (In. Russ)
20. Timchenko V.N., Sukhovetskaya V.F., Chernova T.M., Barakina E.V. et al. The role of early etiological decoding of acute respiratory viral infections in antiviral therapy choice for children in a hospital setting. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99(1):101—106. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106
21. Timchenko V.N., Sukhovetskaya V.F., Chernova T.M., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Pisareva M.M. Results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal Coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2021; 20(1):5—11. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11
22. Mazurek H, Bręborowicz A, Doniec Z, Emeryk A, Krenke K, Kulus M, Zielnik-Jurkiewicz B. Acute Subglottic Laryngitis. Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and Clinical Picture. *Advances in Respiratory Medicine.* 2019; 87(5): 308—316. doi.org/10.5603/ARM.2019.0056
23. Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Russian Medical Inquiry.* 2021; 5(1):32—37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.

Статья поступила 16.01.2025

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.

BY 4.0

Улучшение антиоксидантного статуса при терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья с использованием новой схемы дозирования препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами

Ермакова И. Н.[1], Шувалов А. Н.[2], Малиновская В. В.[2]

[1]ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Россия
[2]ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Проблема лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья недостаточно изучена. **Цель**: изучить фармакологические свойства и влияние на антиоксидантный статус организма детей препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные) при включении в комплексную терапию гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей II—IV групп здоровья. **Материалы и методы**: под наблюдением находилось 66 детей II—IV групп здоровья с ОРВИ среднетяжелого течения в возрасте от 1 мес. до 18 лет, рандомизированных на две группы: группа 1 — дети, получавшие в комплексной терапии ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (новая модифицированная схема применения, дозировка согласно возрасту: 1 мес. — 3 года — по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней; 3—7 лет — по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней; 7—18 лет — 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней); группа 2 — дети, получавшие симптоматическую терапию и препарат плацебо. Терапия проводилась в течение 10 дней, наблюдение за пациентами — через 1, 3 и 6 мес. после окончания лечения. **Результаты:** препарат рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами в комплексной терапии ОРВИ значимо снижает уровень малонового диальдегида (0,92 нмоль/мл по сравнению с плацебо — 1,10 нмоль/мл ($p = 0,026$) и значимо повышает уровни антиоксидантного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГП) в эритроцитах (8118,38 и 6973,43 Ед/л соответственно, $p = 0,003$) и антиоксиданта неферментного действия глутатиона — 1403,63 и 1291,04 мкмоль/л соответственно, $p = 0,005$. Также наблюдается значимое повышение уровней общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки (1,73 и 1,64 ммоль/л соответственно, $p = 0,017$) на фоне значимого сокращения срока выздоровления (5,38 и 8,06 дня соответственно, $p < 0,001$). **Заключение:** установлено, что включение препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные) в модифицированной схеме дозирования в комплексную терапию ОРВИ среднетяжелого течения значимо повышает функционирование антиокислительной защитной системы организма и снижает содержание малонового диальдегида, конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран клеток, в сыворотке крови у детей II—IV групп здоровья, что способствует снижению количества повторных эпизодов ОРВИ и гриппа в период последующего наблюдения.

Ключевые слова: ВИФЕРОН®, острые респираторные вирусные инфекции, дети, иммунитет, интерферон, антиоксидантный статус

Improvement of antioxidant status in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children with disabilities using a new dosage regimen of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants

Ermakova I. N.[1], Shuvalov A. N.[2], Malinovskaya V. V.[2]

[1]Tver State Medical University, Tver, Russian Federation
[2]National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

The problem of treatment and prevention of acute respiratory viral infections in children with functional and morphofunctional health conditions has not been sufficiently studied. **Objective:** to study the pharmacological properties of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants (VIFERON®, rectal suppositories) in the complex therapy of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in children of II—IV health groups. **Materials and methods:** 66 children of II—IV health groups with moderate acute respiratory viral infections aged from 1 month to 18 years, randomized into two groups: group 1 — children who received in complex therapy VIFERON®, rectal suppositories (new modified regimen, dosage according to age: 1 month — 3 years — 500,000 IU 2 times a day for 5 days, then 150,000 IU 2 times daily for 5 days; 3—7 years — 500,000 IU 2 times a day for 5 days, then 500,000 IU 1 time a day in the morning and 150,000 IU 1 time a day in the evening for 5 days; 7—18 years old — 1,000,000 IU 1 time a day in the morning and 500,000 IU 1 time a day in the evening for 5 days, then 500,000 IU 2 times a day for 5 days); group 2 — children who received symptomatic therapy and a placebo drug. The therapy was carried out for 10 days, and patients were monitored 1, 3, and 6 months after the end of treatment. **Results:** recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants in the complex therapy of acute respiratory viral infections significantly reduces the level of malonic dialdehyde (0.92 nmol/ml compared with placebo — 1.10 nmol/ml ($p = 0.026$)) and significantly increases the levels of the antioxidant enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (GP) in red blood cells (8118.38 and 6973.43 Units/l, respectively, $p = 0.003$) and non-enzymatic antioxidant glutathione — 1403.63 and 1291.04 mmol/l, respectively, $p = 0.005$. There was also a significant increase in serum total antioxidant activity (AOA) levels (1.73 and 1.64 mmol/L, respectively, $p = 0.017$) against the background of a significant reduction in recovery time (5.38 and 8.06 days, respectively, $p < 0.001$). **Conclusion:** the inclusion of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants (VIFERON®, rectal suppositories) in a modified dosage regimen in the complex therapy of moderate acute respiratory viral infections significantly increases the functioning of the antioxidant defense system and reduces the content of malonic dialdehyde, the end product of cell membrane degradation, in the blood serum of children of II—IV health groups in a

double-blind, placebo-controlled trial.
Keywords: VIFERON®, acute respiratory viral infections, children, immunity, interferon, antioxidant status

Для цитирования: Ермакова И.Н., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Улучшение антиоксидантного статуса при терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья с использованием новой схемы дозирования препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами. Детские инфекции. 2025; 24(1):11-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-11-17

For citation: Ermakova I.N., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Rational therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children with disabilities using a new dosage regimen of recombinant interferon-alpha-2b with antioxidants. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2025; 24(1):11-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-11-17

Информация об авторах:

Ермакова Ирина Николаевна (Ermakova I.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ; tver-laktionova@mail.ru; https://orcid.org/0009-0000-5904-7717

Шувалов Александр Николаевич (Shuvalov A.), к.м.н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ; shuvalovan@viferon.su; https://orcid.org/0000-0003-0972-9001

Малиновская Валентина Васильевна (Malinovskaya V.V.), д.б.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ; https://orcid.org/0000-0003-1856-8924

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологических изменений в организме на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Определено ведущее значение иммунной системы в формировании воспалительного ответа, и продолжает формироваться представление о влиянии фармакологических свойств лекарственных препаратов на воспалительный процесс при ОРВИ. Лекарственные препараты, используемые для лечения гриппа и других ОРВИ, делятся на две группы: влияющие на молекулярную мишень в структуре вируса и влияющие на систему иммунного ответа организма хозяина [1—3]. В процессе защитной реакции в ответ на вторжение вируса клеткой синтезируются биологически активные белки (интерфероны) I и III типа, которые секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, препятствуют вирусному инфицированию клеток, изменяют свойства клеточной мембраны, предотвращают адгезию и проникновение вируса внутрь клетки и инициируют синтез ряда специфических ферментов, которые нарушают синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке, стимулируют процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулируют активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете, активно участвуют в формировании системных реакций (лихорадка, слабость, недомогание, головная боль), регулируют гемопоэз [2, 4].

На сегодняшний день препараты интерферона (ИФН) I типа рассматриваются как цитокины, которые являются первой линией защиты организма от вирусной инфекции. В инициации реакций адаптивного иммунитета задействованы, главным образом, плазмацитоидные дендритные клетки (pDCs) — один из основных источников интерферонов I типа (α, β) на ранних этапах развития иммунного ответа. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: ИФН-α, ИФН-β и ИФН-γ. ИФН-α относится к ИФН I типа и вырабатывается клетками иммунной системы в ответ на инфекцию [4, 5]. Применение препаратов рекомбинантных ИФН-α в терапии гриппа и других ОРВИ у детей определяется «физиологической целесообразностью», так как в возрасте до 18 лет имеется физиологически сниженная способность к продукции ИФН-α и ИФН-γ, что обусловливает повышенную восприимчивость пациентов детского возраста к различным вирусным инфекциям [4—6].

Рекомбинантный интерферон-альфа-2b с антиоксидантами обладает доказанным противовирусным и иммуномодулирующим действием. В ряде клинических исследований показано, что под влиянием препарата значимо увеличивалась способность иммунокомпетентных клеток к продукции ИФН-α и ИФН-γ in vitro, что может быть благоприятным прогнозом с точки зрения снижения заболеваемости детей ОРВИ в дальнейшем [7—8]. Метаанализ 17 исследований (Т.А. Руженцова с соавт., 2020) показал, что применение различных форм ИФН-альфа-2b в сочетании с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) у детей с ОРВИ и гриппом позволяет достоверно сократить продолжительность катаральных явлений, ринореи, интоксикации, лихорадочного синдрома (класс и уровень доказательности IA), при этом нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не зарегистрировано [9].

Имеющиеся возрастные особенности системы ИФН могут усугубляться при наличии у ребенка функциональных и морфофункциональных отклонений в состоянии здоровья. Установлено, что у детей, относящихся к II—IV группам здоровья, в случае заболевания ОРВИ еще более значимо нарушается функционирование системы ИФН [10], способствуя затяжному течению заболевания, формированию осложнений и рецидивированию ОРВИ, что диктует необходимость внедрения дифференцированного подхода к лечению респираторных инфекций у детей разных групп здоровья. С этой целью для детей с повышенным риском формирования осложнений и длительного течения ОРВИ (II—IV группы здоровья) был разработан новый модифицированный режим дозирования препарата ВИФЕРОН® по схеме (табл. 1).

Таблица 1. Схема терапии исследуемым препаратом в зависимости от возраста
Table 1. Treatment regimen depending on age

1 месяц — 3 года	Суппозитории ректальные по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней
3 года — 7 лет	Суппозитории ректальные по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней
7 — 18 лет	Суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ 1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней

Проведенные ранее исследования показали клиническую эффективность и безопасность вышеуказанной схемы дозирования препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, по сравнению с плацебо в лечении гриппа и других ОРВИ у детей II—IV группы здоровья [10—12], а также свидетельствуют об уменьшении вероятности возникновения бактериальных осложнений на фоне терапии препаратом [13].

Значимым фактором патогенеза воспаления на фоне ОРВИ среднетяжелого и тяжелого течения, определяющим повреждающие эффекты, является состояние антиоксидантного статуса, особенно у детей II—IV групп здоровья. Антиоксидантный потенциал детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья, больных ОРВИ среднетяжелого течения, часто оказывается недостаточным для компенсации развивающихся нарушений. Антиоксидантная система играет ключевую роль в защите тканей от воспалительного повреждения (супероксиддисмутаза, гемоксигеназа, каталаза, глютатионпероксидаза, глютатионредуктаза), и снижение эффективности этой системы вызывает интенсификацию процессов свободнорадикального окисления и/или снижение резерва антиоксидантной защиты, результатом чего является значительное накопление активных форм кислорода, окисление жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран и усиление ПОЛ. Важным фактором защиты от ПОЛ является большое количество жирорастворимых антиоксидантов, таких как витамины А и Е, которые включены в оболочки клеток [2, 6, 14].

Коррекция вирус-индуцированной и возрастной недостаточности функции ИФН I типа — рациональная стратегия лечения гриппа и других ОРВИ у детей II—IV группы здоровья [5—13]. В состав препарата ВИФЕРОН® входят рекомбинантный интерферон-альфа-2b и комплекс антиоксидантов (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), усиливающих эффективность ИФН, что позволяет снизить терапевтически эффективную концентрацию интерферона-альфа-2b, избежать проявления побочных эффектов парентеральных лекарственных форм интерферона и обеспечить возможность применения препаратов интерферона в педиатрической, в том числе неонатальной и акушерской практике [2—8]. В присутствии аскорбиновой кислоты и её соли и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что в итоге повышает эффективность собственного иммунного ответа организма на патогены.

Исходя из вышесказанного, дальнейшее изучение влияния новой схемы интерферонотерапии у детей II—IV групп здоровья, больных ОРВИ, на состояние антиоксидантного статуса и содержание конечного продукта ПОЛ мембран клеток — малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови является актуальной задачей.

Цель нашего исследования: изучить фармакологические свойства и влияние на антиоксидантный статус организма детей препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами по модифицированной схеме дозирования в комплексной терапии ОРВИ среднетяжелого течения у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья.

Материалы и методы исследования

Анализируемые данные получены в рамках рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования клинической эффективности и безопасности препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в терапии гриппа и других ОРВИ у детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья. Исследование проводилось в 2013—2022 гг. в 13 исследовательских центрах, расположенных на территории Российской Федерации, в соответствии с законодательными нормативными требованиями и принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации о надлежащей клинической практике. Всего в исследование были включены 284 пациента, из них 66 детей было набрано в ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Критериями включения в исследование явились: возраст детей от 1 мес. до 18 лет включительно; наличие функциональных и морфофункциональных отклонений в состоянии здоровья (II—IV группы здоровья); диагноз «Грипп» или «ОРВИ» средней степени тяжести, установленный на основании клинических данных; госпитализация в стационар не позднее 72 ч с момента заболевания; отсутствие указаний на применение иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования; информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом /законным представителем пациента.

Все 66 пациентов (35 мальчиков и 31 девочка), включенных в исследование, случайным методом (централизованно с помощью системы интерактивного голосового контакта) были рандомизированы на две группы: группа 1 (32 ребенка) получала симптоматическую терапию гриппа или ОРВИ и препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, по схеме в зависимости от возраста (табл. 1). Пациенты группы 2 (34 ребенка) получали аналогичную симптоматическую терапию и препарат плацебо по той же схеме.

Продолжительность терапии составила 10 дней, продолжительность ежедневного клинического наблюдения за пациентами — 11 дней. Через 1 месяц проводился визит последующего наблюдения, а через 3 и 6 месяцев после начала исследования проводился сбор информации о пациенте путем телефонного контакта (учитывались новые эпизоды заболеваний, осложнения).

В качестве критериев эффективности оценивали динамику показателей антиоксидантного статуса пациента, а также срок клинического выздоровления и сокращение количества эпизодов гриппа и других ОРВИ в течение периода последующего наблюдения.

Критерии безопасности исследуемой терапии включали оценку частоты, характера и исходов нежелательных явлений (НЯ) и их связь с терапией, а также сравнительный анализ динамики лабораторных показателей в зависимости от проводимого лечения. В качестве вторичного критерия безопасности оценивались данные контроля выработки специфических нейтрализующих анти-альфа-интерфероновых антител у пациентов по окончании лечения препаратом исследования при условии, что пациент ранее в течение 6 или более месяцев, предшествующих исследованию, получал курс лечения препаратом ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные.

Все пациенты находились на стационарном лечении в ДКГБ №1 г. Твери, клинической базе ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ. В специально разработанных регистрационных картах фиксировались все симптомы заболевания, выраженность которых

оценивали в баллах с помощью мультипараметрической шкалы.

Для идентификации возбудителей гриппа и других ОРВИ исследовали материал из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи в 1 и 11 дни наблюдения.

Для оценки фармакологических свойств препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные) у пациентов обеих групп проводили углубленное исследование антиоксидантного статуса путем анализа следующих показателей: суммарной антиокислительной активности сыворотки крови; содержания супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах; содержания глютатионпероксидазы в эритроцитах; содержания конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови; концентрации глутатиона в сыворотке крови. Данные исследования выполнялись дважды: до начала лечения и по окончании лечения, при выписке. В качестве критерия эффективности оценивали динамику восстановления показателей антиоксидантного статуса в основной группе и группе плацебо.

У 62 пациентов, из них 31 ребенок (96,9%) из 1-й группы наблюдения и 31 ребенок (91,2%) из 2-й группы наблюдения, принимавших препарат ВИФЕРОН® ранее (в течение 6 предшествующих исследованию месяцев или более), определяли концентрацию специфических нейтрализующих антител к интерферону-альфа-2b в крови методом иммуноферментного анализа до начала и после окончании лечения. Исследования проводились в лабораториях исследовательских центров и в лаборатории ООО «Научно-методический центр клинической лабораторной диагностики Ситилаб».

Статистический анализ данных проводили с помощью языка программирования R (версия 4.0.3), а также приложений MS Word 10 и MS Excel 10. Оценка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнительного анализа количественных переменных, подчиняющихся нормальному распределению, использовали t-критерий Стьюдента при сравнении двух групп или дисперсионный анализ при сравнении трех и более групп с последующим попарным сравнением групп по критериям Тьюки. В случае отклонения от нормального распределения применяли U-критерий Манна-Уитни для двух групп или критерий Краскела-Уоллиса для трех и более групп с последующим попарным сравнением по критерию Вилкоксона, с поправкой на множественные сравнения по методу Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проводили с применением критерия χ^2. При неприменимости данного критерия использовали точный тест Фишера.

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 66 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет, имеющие отклонения в состоянии здоровья, часто и длительно болеющие; сопутствующие заболевания отмечены у всех пациентов. Пациенты в группах терапии были сопоставимы по полу, демографическим и антропометрическим показателям (возраст, вес, рост). Всего у 66 детей был зафиксирован 71 случай сопутствующих заболеваний: 35 — в 1-й группе и 36 — во 2-й. 47 (71,2%) детей относились к категории часто и длительно болеющих, из них в группе 1 (ВИФЕРОН®) — 21 (65,6%) человек, в группе 2 (плацебо) — 26 (76,5%) человек. Отмечены гипертрофия аденоидов, бронхиальная астма, нарушения осанки, плоскостопие, различные отклонения в развитии ЦНС, малые аномалии развития сердца; реже нарушения со стороны ЖКТ (дисбактериоз кишечника, дискинезия желчевыводящих путей). Большинство отмеченных сопутствующих заболеваний находились вне стадии обострения и отдельной терапии не требовали; 11 детей с бронхиальной астмой получали профилактическую терапию (ингаляционные кортикостероиды). Аллергоанамнез отягощен у 6 (18,8%) пациентов 1-й группы (ВИФЕРОН®) и у 6 (17,6%) детей 2-й группы (плацебо). У обследованных отмечались аллергические реакции на бытовые аллергены (3 и 5 пациентов соответственно), лекарственные препараты (3 и 1 пациент соответственно), пищевые продукты (1 пациент из группы ВИФЕРОН®). В рамках исследования было разрешено применение глюкокортикостероидных препаратов в форме ингаляций в целях базисной профилактической терапии бронхиальной астмы и купирования ларингоспазма или бронхообструкции, развившихся в рамках настоящего эпизода гриппа или другой ОРВИ. Статистически значимых различий в наличии сопутствующих заболеваний ($p = 0,944$) и аллергического анамнеза в группах не выявлено.

Все обследованные пациенты на момент включения в исследование имели симптомы острой респираторной инфекции: ринорею, гиперемию ротоглотки и небных миндалин, кашель, симптомы интоксикации. Температура тела была повышена до субфебрильных значений у большинства пациентов, у 5 детей отмечали признаки гипертермии; кашель наблюдался у большинства пациентов; редко имела место дыхательная недостаточность. Выраженность симптомов острой респираторной инфекции оценивали с помощью мультипараметрической шкалы, при включении в исследование (визит 0) статистически значимого различия суммарного балла выраженности симптомов ОРВИ в группах пациентов ($p = 0,348$) между группами не наблюдалось.

ДНК/РНК возбудителей респираторных инфекций в отделяемом из носоглотки методом ПЦР удалось верифицировать у 31 (47%) пациента, в большинстве случаев выявлены моноинфекции, однако у 10 (32,3%) пациентов одновременно диагностировано наличие двух, трех возбудителей (аденовирусы + бокавирус; РС-вирус + метапневмовирус + бокавирус). Наиболее часто среди возбудителей ОРВИ идентифицировали аденовирусы групп B, C, E (15 случаев), бокавирус (13), метапневмовирус (11), вирусы парагриппа 1-4 типов (9), реже РС-вирус (5), риновирус (4), вирусы гриппа A (3) и B (1).

Оценку клинической эффективности терапии больных гриппом и другими ОРВИ исследуемым препаратом проводили на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания. Оценка срока выздоровления, определяемого как срок наступления полного отсутствия симптомов респираторной инфекции, показала, что в группе 1 (ВИФЕРОН®) данный показатель был значимо короче и составил 5,38 ± 0,79 дня, в группе 2 (плацебо) — 8,06 ± 1,54 дня ($p = 0,000$). В катамнезе через 1 и 3 месяца от начала терапии оценивали наличие или отсутствие эпизодов респираторной инфекции и необходимость в госпитализации пациентов.

Таблица 2. Показатели антиокислительной защитной активности у пациентов в группах терапии после лечения
Table 2. Indicators of antioxidant protective activity in patients in therapy groups after treatment

Группа терапии/ Therapy group	МДА/MDA (*n* = 0,45—1,7 нмоль/мл)	Глутатион/ Glutathione (*n* = 500—1500 мкмоль/л)	СОД/ Superoxide dismutase (*n* = 1092—1817 Ед/rHb)	ГП в эритроцитах/ glutathione peroxidase in red blood cells (*n* = = 4171—10881 Ед/л)	АОА сыворотки/ AOA of blood serum, (*n* = 1,28—1,83 ммоль/л)
1	0,92 ± 0,29	1403,63 ± 135,06	1471,12 ± 205,54	8118,38 ± 1473,66	1,73 ± 0,10
2	1,10 ± 0,33	1291,04 ± 187,81	1405,91 ± 264,19	6973,43 ± 1572,07	1,64 ± 0,17
P, значение	0,026	0,005	0,253	0,003	0,017

В группе пациентов, получавших стандартную терапию и ВИФЕРОН®, количество повторных эпизодов ОРВИ через 1 месяц после лечения было в 2 раза меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (4 и 8 случаев соответственно). В дальнейшем, через 3 месяца после проведенной терапии у детей 1-й группы (ВИФЕРОН®) эпизоды респираторных инфекций также отмечались реже (6 и 8 случаев соответственно). Анализ амбулаторных карт за предыдущие 12 месяцев показал, что дети, которые ранее ежемесячно переносили ОРВИ, болели в 2 раза реже (рис. 1).

Оценку безопасности исследуемого препарата или плацебо проводили путем регистрации нежелательных явлений (НЯ). На основании данных клинического осмотра и сбора жалоб со стороны пациентов и их родителей серьезных НЯ в ходе исследования зарегистрировано не было. У одного ребенка 1-й группы наблюдения с пищевой аллергией в анамнезе (цитрусовые и сладкое) зарегистрировано НЯ легкой степени выраженности (мелкоточечная сыпь), потребовалась медикаментозная коррекция (антигистаминные препараты в течение 5 дней и гипоаллергенная диета), однако изменения в общий план лечения пациента не вносились, отмены препарата ВИФЕРОН® не было. Зависимости и связи степени выраженности НЯ от проводимой терапии не установлено, данное НЯ по мнению исследователей, вероятно, не связано с приемом исследуемого препарата рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами. С учетом этого переносимость исследуемого препарата пациентами можно оценить как хорошую. Кроме того, необходимо отметить хорошую совместимость препарата ВИФЕРОН® с другими лекарственными препаратами, стандартно используемыми для терапии респираторных инфекций у детей (жаропонижающие, антиконгестанты, антигистаминные препараты, муколитики и бронхолитики, антибактериальные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды).

Оценка концентрации специфических нейтрализующих антител к интерферону-альфа-2b в крови показала, что полученные значения у всех пациентов относились к фоновому диапазону (не выше установленной нормы 2,0 нг/мл). Анализ полученных значений до и после лечения не выявил статистически значимых различий в группах терапии. Данный показатель до начала терапии в группе 1 в среднем составил 0,76 ± 0,44 нг/мл, в группе 2 — 0,83 ± 0,57 нг/мл (*p* = = 0,866). После проведенного лечения концентрация специфических нейтрализующих интерферон-альфа-2b антител у пациентов значимо не изменилась, в группе ВИФЕРОН® среднее значение составило 0,66 ± 0,42 нг/мл, в группе плацебо — 0,83 ± 0,53 нг/мл (*p* = 0,272). Таким образом, препарат рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, в новой схеме режима дозирования, у детей с ОРВИ среднетяжелого течения с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья не оказывает статистически значимого влияния на уровни нейтрализующих антител к ИФН-альфа по сравнению с плацебо, что может свидетельствовать о его хорошей переносимости и отсутствии нежелательного иммунного ответа.

Оценку влияния включения рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами в терапию гриппа и других ОРВИ среднетяжелого течения у детей II—IV группы здоровья на состояние антиоксидантного статуса проводили в динамике путем анализа концентрации МДА, АОА сыворотки крови, концентрации СОД, глутатионпероксидазы и глутатиона до проводимого лечения и на 11-й день после окончании терапии (таблица 2).

Установлено, что ВИФЕРОН® оказывает статистически значимое влияние на уровни малонового диальдегида (МДА) — одного из основных продуктов ПОЛ мембран. В начале исследования (Визит 0) не было статистически значимого различия между группами (*p* = 0,714). После лечения (Визит 11) в группе 1 (ВИФЕРОН®) показатель уровня МДА был значительно ниже и составил 0,92 ± 0,29 нмоль/мл, в группе 2 (плацебо) — 1,10 ± 0,33 нмоль/мл (*p* = 0,026), что свидетельствует о снижении активности свободнорадикальных процессов нормализации антиокислительной защитной системы организма на фоне приема ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, по сравнению с плацебо.

АОА сыворотки крови в группах определяли путем изучения динамики антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и антиоксидантов неферментного действия (глутатиона). Активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов снижена у пациентов с ослабленной иммунной системой, что делает детей II—IV групп здоровья с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья более чувствительными к

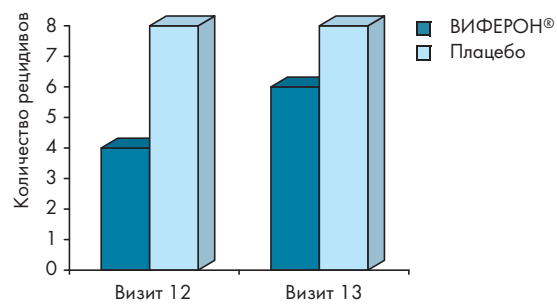

Рисунок 1. Повторные ОРИ в группах наблюдения (катамнез через 1 и 3 месяца)
Figure 1. ARI recurrences in the follow-up groups (catamnesis after 1 and 3 months)

острым респираторным инфекциям. Различие в уровнях активности СОД между группами ВИФЕРОН® и плацебо не достигло статистической значимости (1471,12 ± 205,54 и 1405,91 ± 264,19 7) Ед/rHb соответственно (p = 0,253), однако наблюдалась тенденция к увеличению уровней антиоксидантного фермента СОД эритроцитов на фоне приема препарата интерферона-альфа-2b с антиоксидантами.

ВИФЕРОН® в комплексной терапии ОРВИ среднетяжелого течения значимо повышал уровень фермента глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах. До начала терапии (Визит 0) не было значимого различия между группами (p = 0,99), после терапии ОРВИ (Визит 11) уровень фермента ГП в эритроцитах был значительно выше в группе ВИФЕРОН® и составил 8118,38 ± 1473,66 Ед/л, тогда как в группе 2 (плацебо) — 6973,43 ± 1572,07 Ед/л (p = 0,003). Концентрация глутатиона — важного антиоксиданта, способствующего выведению токсинов из организма, восстановлению и сохранению активности эритроцитов и лимфоцитов, после терапии (Визит 11) также значительно выше у пациентов, принимавших ВИФЕРОН®, по сравнению с группой плацебо (1403,63 ± 135,06 и 1291,04 ± 187,81) мкмоль/л соответственно (p = 0,005). Выявлено, что препарат рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, в новой схеме режима дозирования повышает уровни общей антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови, что подтверждается статистически значимым различием (p = 0,017) по сравнению с группой Плацебо (1,73 ± 0,10 ммоль/л и 1,64 ± 0,17 ммоль/л) соответственно.

Таким образом, проведенное исследование фармакологических свойств противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ среднетяжелого течения у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья выявило значимое влияние исследуемого препарата на состояние ПОЛ мембран клеток, которое проявлялось в значимом снижении концентрации в сыворотке крови малонового диальдегида, что свидетельствует о снижении активности свободнорадикальных процессов и нормализации антиокислительной защитной системы организма по сравнению с пациентами, получавшими комплексную терапию и препарат плацебо. После проведенной терапии детей с ОРВИ средней степени тяжести препаратом рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами наблюдалось более выраженное восстановление функционирования антиокислительной защитной системы организма по сравнению с группой плацебо, что проявлялось значимо более высокой концентрацией СОД, глутатионпероксидазы и глутатиона в сыворотке крови. Данный факт способствует не только выведению токсинов из организма, но и восстановлению и сохранению активности эритроцитов и лимфоцитов, улучшает работу иммунной системы организма детей с ОРВИ среднетяжелого течения с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья, значимо ускоряет сроки выздоровления. Наличие в составе препарата ВИФЕРОН® высокоактивных антиоксидантов — аскорбиновой кислоты и ее соли — аскорбата натрия, а также α-токоферола ацетата в терапевтически эффективных концентрациях позволяет снижать активность процессов ПОЛ мембран клеток и восстанавливать антиокислительную защитную систему организма. В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона, усиливается его иммуномодулирующее действие, что в конечном итоге повышает эффективность собственного иммунного ответа организма на патогены. Комбинация витаминов Е (α—токоферола ацетат) и С (аскорбиновая кислота) обладает мощной антиоксидантной активностью, предотвращает процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождает инфекции респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья [3, 14].

Заключение

Включение в комплексную терапию гриппа и ОРВИ средней тяжести у детей II—IV групп здоровья противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием рекомбинантного интерферона-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) выявило его положительное влияние на иммунную систему, что проявилось в значимом снижении активности процессов ПОЛ мембран клеток и восстановлении антиокислительной защитной системы организма.

Разработанный модифицированный режим дозирования препарата ВИФЕРОН® в суппозиториях позволил значимо сократить (в среднем на 2—3 дня) сроки наступления полного отсутствия респираторных симптомов у детей по сравнению с группой плацебо (p = 0,000). В отдаленном периоде через 1 месяц после проведенного лечения количество повторных эпизодов ОРВИ сократилось в 2 раза по сравнению с группой плацебо. В течение 12 месяцев после окончания лечения дети, которые ранее ежемесячно переносили ОРВИ, болели в 2 раза реже. Препарат хорошо переносится и совместим со стандартно используемыми для терапии респираторных инфекций у детей.

Список литературы:

1. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. Под ред. Геппе Н.А. М.:МедКомПро, 2023:348.
2. Малиновская В.В., Тимина В.П., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей. Детские инфекции. 2013; 4:14—19.
3. Мартынова Г.П., Савченко А.А., Строганова М.А., Богвилене Я.А., Иккес Л.А., Беленюк В.Д., Шаврина Е.О. Влияние рекомбинантного интерферона α-2b на цитокинпродуцирующую активность клеток иммунной системы у детей с COVID-19. Инфекционные болезни. 2022; 20(3):26—34. DOI: 10.20953/1729-9225-2022- 3-26-34.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М: Медицина, 1996:238.

References:

1. Acute respiratory tract infections in children. Diagnostics, treatment, prevention: clinical guidelines. Edited by Geppe N.A. M:MedCom-Pro, 2023:348 (In Russ.)
2. Malinovskaya V.V., Timina V.P., Mazankova L.N., Chebotareva T.A. Immunopathogenesis of acute respiratory infections, tactics of rational choice of etiotropic and immunomodulatory therapy in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2013; 4:14—19. (In Russ.)
3. Martynova G.P., Savchenko A.A., Stroganova M.A., Bogvilene Ya.A., Ikkes L.A., Belenyuk V.D., Shavrina E.O. Effect of recombinant interferon alfa-2b on cytokine production activity of immune system cells in children with COVID-19. *Infekc. Bolezni= Infectious Diseases.* 2022; 20(3):26—34. DOI: 10.20953/1729-9225-2022- 3-26-34. (In Russ.)
4. Ershov F.I. The interferon system in normal and pathological condition. M: Meditsina, 1996:238 (In Russ.)

5. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018; 63(1):10—8. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
6. Чеботарева Т.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Выжлова Е.Н. Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2013; 2:35—38.
7. Чудакова Т.К., Михайлова Е.В. Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2020; 19(1):13—16. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-13-16
8. Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Семененко Т.А., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н. Рациональная терапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2b. Инфекционные болезни. 2020; 18(3):73—80. DOI: 10.20953/1729- 9225-2020-3-73-80.
9. Руженцова Т.А., Левицкая Д. С. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. Лечащий врач. 2020; 3:52—56. DOI: 10.26295/OS.2020.93.40.008.
10. Захарова И.Н., Торжхоева Л.Б., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Глухарева Н.С., Курбанова Х.И., Короид Н.С. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2011; 1:70—73.
11. Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Субботина М.Д., Павлова Н.В., Чернова Т.М., Назарова А.Н., Федорова А.В., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Эффективность нового режима дозирования препарата Виферон® в терапии гриппа и других ОРВИ у детей разного возраста с нарушениями в состоянии здоровья. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(4):51—60. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-4-51—60.
12. Ермакова И.Н., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Оценка эффективности нового режима дозирования препарата рекомбинантного интерферона α-2b, суппозитории ректальные, в терапии гриппа и других ОРВИ у детей с отклонениями в состоянии здоровья. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(1): 76—84. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-76-84.
13. Ермакова И.Н., Шувалов А.Н., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста. Лечащий врач. 2021; 8(24):25—30. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.004.
14. Ходжаева Н.М., Сабурова А.М., Бобоева З.Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей со скарлатиной. Вестник Авиценны. 2019; 21(1):43—7. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-43-47.
15. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у детей: оптимизация тактики терапии. РМЖ. 2019; 10:42—45.

5. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: on the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Voprosy Virusologii=Problems of Virology.* 2018; 63(1):10—8. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18. (In Russ.)
6. Chebotareva T.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Vyzhlova E.N. Modern possibilities of interferon therapy for influenza and acute respiratory infections in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2013; 2:35—38. (In Russ.)
7. Chudakova T.K., Mikhaylova E.V. The efficiency of interferon therapy for acute respiratory viral infections in young children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2020; 19(1):13—16. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-13-16 (In Russ.)
8. Obraztsova E.V., Golovacheva E.G., Osidak L.V., Afanasieva O.I., Semenenko T.A., Vyzhlova E.N., Shuvalov A.N. Rational therapy for acute respiratory infections in young children with recombinant interferon alfa-2b. *Infekc. Bolezni=Infectious Diseases.* 2020;18(3):73—80. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-73-80 (In Russ.)
9. Ruzhentsova T.A., Levitskaya D.S. Treatment of acute viral respiratory infections and influenza in children: metaanalysis results. *Lechaschi Vrach=Treating Physician.* 2020; 3:52—56. DOI: 10.26295/OS.2020.93.40.008. (In Russ.)
10. Zakharova I.N., Torzhkhoeva L.B., Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Malinovskaya V.V., Chebotareva T.A., Glukhareva N.S., Kurbanova Kh.I., Koroid N.S. Features of the interferon system in acute respiratory infections and the clinical and immunological efficacy of modified interferon therapy in young children. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Pediatriya=Effective Pharmacotherapy. Pediatrics.* 2011; 1:70—73. (In Russ.)
11. Pavlova E.B., Timchenko V.N., Subbotina M.D., Pavlova N.V., Chernova T.M., Nazarova A.N., Fedorova F.V., Vyzhlova E.N., Shuvalov A.N. The effectiveness of the new dosage regimen of the medicine Viferon® in the treatment of influenza and other acute respiratory infections in children of different ages with health disorders. *Vopr. Prakt. Pediatr.* 2023; 18(4):51—60. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-4-51-60 (In Russ.)
12. Ermakova I.N., Vyzlova E.N., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Evaluation of the efficacy of a new dosing regimen of recombinant interferon alfa-2b, rectal suppositories, in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children with health problems. *Vopr. Prakt. Pediatr.* 2024; 19(1):76—84. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-76-8 (In Russ.).
13. Ermakova I.N., Shuvalov A.N., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Complex treatment of acute respiratory viral infections with bacterial complication in preschool children. *Lechaschi Vrach.* 2021; 8(24):25—30. DOI: 10.51793/OS.2021.24.8.004 (In Russ.)
14. Khodzhaeva N.M., Saburova A.M., Boboeva Z.R. Condition of lipid peroxidation and antioxidant system in children with scarlet fever. *Vestnik Avitsenny=Avicenna Bulletin.* 2019; 21(1):43—7. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-43-47 (In Russ.)
15. Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Acute respiratory infections in children: optimizing treatment strategy. *RMJ.* 2019; 10:42—45. (In Russ.)

Статья поступила 31.01.2025

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.

BY 4.0

Этиологическая структура и антибиотикорезистентность микрофлоры верхних дыхательных путей у детей, обратившихся за амбулаторной помощью

Любимова А. В.[1], Афанасьев М. К.[1,2], Иванова Т. Г.[1], Васильев К. Д.[1], Белова Л. В.[1]

[1]ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[2]СПб ГБУЗ Городская поликлиника №63, Санкт-Петербург, Россия

Цель: выявить основные микроорганизмы, колонизирующие слизистую оболочку полости носа и ротоглотки у детей разных возрастных групп, и антибиотикочувствительность выявленных микроорганизмов. **Материалы и методы:** обследованы 311 детей в возрасте от 0 до 17 лет, которые обращались за амбулаторной помощью в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №63» за период с марта по декабрь 2023 года. Исследовано 511 образцов: 241 со слизистой оболочки носа и 270 со слизистой оболочки ротоглотки. Определена чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Рассчитана частота колонизации у детей, обратившиеся за амбулаторной помощью по поводу инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) (n = 186) и по другим причинам (n = 103). **Результаты**. Клинически значимые микроорганизмы были выделены от 176 (61,3% ± 2,87) детей: *S. aureus* 30,0 ± 2,7, *S. pyogenes* 19,9 ± 2,3, *M. cataralis* 11,1 ± 1,9, *S. pneumoniae* 8,4 ± 1,6, *H. influenzae* 5,6 ± 1,3, другие микроорганизмы — 3,8 ± 1,1. Одновременно несколькими микроорганизмами был колонизирован 41 (14,3%) ребенок. Не выявлено различий в частоте колонизации детей с острой инфекцией ВДП и без. Группой риска колонизации *S. aureus* являются мальчики RR = 1,47 (95% ДИ: 1,02—2,12) p = 0,02. Группой риска для колонизации *M. cataralis* и *S. pneumoniae* являются дети от 0 до 9 лет: RR = 9,45 (95% ДИ: 2,29—38,93); p (Fisher) = 0,00002 и RR = 4,9 (95% ДИ: 1,49—16,06); p (Fisher) = 0,0018 соответственно. 59,8% штаммов *S. aureus* были резистентны к бензилппенициллину, 14% — к рокситромицину и клиндамицину, 13% — к азитромицину и эритромицину, 18,7% штаммов *H. influenzae* — к ампициллину и амоксициллину, 87,5% штаммов *S. pneumoniae* обладали промежуточной устойчивостью к цефаклору, 90,8% штаммов *S. aureus* — к кларитромицину. К левофлоксацину имели промежуточную устойчивость 99% штаммов *S. aureus*, 98,4% — *S. pyogenes* и 97,4% — *S. pneumoniae*.
Ключевые слова: верхние дыхательные пути, дети, антибиотикорезистентность, факторы риска

Etiology and antibiotic resistance of the microflora of the upper respiratory tract in children who sought outpatient care

Liubimova A. V.[1], Afanasev M. K.[1,2], Ivanova T. G.[1], Vasilev K. D.[1], Belova L. V.[1]

[1]Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia
[2]St. Petersburg State Medical Establishment «City polyclinic №63», St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to identify the main microorganisms colonizing the mucous membrane of the nasal cavity and pharynx in children of different age groups, and their antibiotic sensitivity. **Materials and methods:** 311 children aged 0 to 17 years who applied for outpatient care of St. Petersburg State Medical Establishment «City Polyclinic No. 63» for the period from March to December 2023 were examined. 511 samples were examined — 241 from the nasal mucosa and 270 from the pharyngeal mucosa. Antibiotic sensitivity has been determined. The frequency of colonization in children who sought outpatient care for upper respiratory tract infections (n = 186) and for other reasons (n = 103) was calculated. **Results.** Clinically significant microorganisms were isolated from 176 (61.3% ± 2.87) children: *S. aureus* 30.0 ± 2.7, *S. pyogenes* 19.9 ± 2.3, *M. cataralis* 11.1 ± 1.9, *S. pneumoniae* 8.4 ± 1.6, *H. influenzae* 5.6 ± 1.3, others 3.8 ± 1.1. 41 (14.3%). The risk group for colonization of *S. aureus* are boys RR = 1.47 (95% CI: 1.02—2.12) p = 0.02. The risk group for colonization of *M. cataralis* and *S. pneumoniae* are children from 0 to 9 years old: RR = 9.45 (95% CI: 2.29—38.93); p (Fisher) = 0.00002 and RR = 4.9 (95% CI: 1.49—16.06); p (Fisher) = 0.0018, respectively. 59.8% of *S. aureus* strains were resistant to benzylppenicillin, 14% to roxithromycin and clindamycin, 13% to azithromycin and erythromycin, 18.7% of *H. influenzae* strains to ampicillin and amoxicillin, 87.5% of *S. pneumoniae* strains had intermediate resistance to cefaclor, 90.8% of *S. aureus* strains to clarithromycin. 99% of *S. aureus* strains, 98.4% of *S. pyogenes* and 97.4% of *S. pneumoniae* had intermediate resistance to levofloxacin.
Keywords: risk factor, upper respiratory tract, children, antibiotic resistance

Для цитирования: Любимова А.В., Афанасьев М.К., Иванова Т.Г., Васильев К.Д., Белова Л.В. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность микрофлоры верхних дыхательных путей у детей, обратившихся за амбулаторной помощью. Детские инфекции. 2025; 24(1):18-25 doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-18-25

For citation: Liubimova A.V., Afanasev M.K., Ivanova T.G., Vasilev K.D., Belova L.V. Etiology and antibiotic resistance of the microflora of the upper respiratory tract in children who sought outpatient care. *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2025; 24(1):18-25. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-18-25

Информация об авторах:

Любимова Анна Викторовна (Liubimova A.), д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Anna.Liubimova@szgmu.ru; https://orcid.org/0000-0003-2275-9475
Афанасьев Максим Константинович (Afanasev M.), аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Tamara.Ivanova@szgmu.ru; https://orcid.org/0009-0008-2456-5096
Иванова Тамара Георгиевна (Ivanova T.), к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Tamara.Ivanova@szgmu.ru; https://orcid.org/0009-0001-6813-9848
Васильев Константин Дмитриевич (Vasilev K), к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Konstantin.Vasilev@szgmu.ru; https://orcid.org/0000-0003-2803-6040
Белова Людмила Васильевна (Belova L), д.м.н., профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья, Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Lyudmila.Belova@szgmu.ru; https://orcid.org/0000-0002-4975-6550

Острые инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации. Заболеваемость детей до 14 лет в 4 и более раз выше, чем у взрослых. В 2022 году заболеваемость острыми инфекциями ВДП множественной и неуточненной локализации составила

Таблица 1. Антибиотики, к которым определялась чувствительность для различных микроорганизмов
Table 1. Antibiotics to which sensitivity was determined for different microorganisms

Антибиотики	*M. cataralis*	*S. aureus*	*S. pyogenes*	*H. influenzae*	*S. pneumoniae*
Бензилпенициллин		+	+		+
Ампициллин				+	+
Амоксициллин				+	+
Амоксициллин + Клавулановая кислота	+			+	
Ампициллин + Сульбактам	+			+	
Пиперациллин					+
Пиперациллин + Тазобактам	+				
Цефаклор					+
Цефуроксим				+	+
Цефотаксим		+		+	+
Цефтазидим					
Цефтриаксон	+			+	+
Цефепим				+	
Эртапенем				+	+
Имипенем				+	+
Меропенем				+	+
Ципрофлоксацин	+	+		+	
Кларитромицин	+	+	+		+
Эритромицин	+	+	+		+
Азитромицин	+	+	+		+
Рокситромицин	+	+	+		+
Клиндамицин		+	+		+
Левофлоксацин	+	+	+	+	+
Моксифлоксацин	+	+	+	+	+
Офлоксацин	+			+	
Тетрациклин	+	+	+	+	+
Доксициклин	+	+	+	+	+
Триметроприм + Сульфаметоксазол	+	+	+	+	+

29 059,21 на 100 тысяч населения, а среди детей этот показатель составил 72 281,8 на 100 тысяч*. Основными бактериальными возбудителями этих инфекций являются *Moraxella (M.) cataralis, Staphylococcus (S.) aureus, Streptococcus (S.) pyogenes, Haemophilus (H.) influenzae, Streptococcus (S.) pneumoniae***. При этом частота и факторы риска носительства данных микроорганизмов остаются недостаточно изученными. С другой стороны, проблема антибиотикорезистентности в педиатрии является чрезвычайно актуальной. Прежде всего, это связано с тем, что на амбулаторном этапе часто проводится необоснованное назначение антибиотиков без учета показаний. Так, в многоцентровом фармакоэпидемиологическом исследовании «ПАТРИОТ», было выявлено, что в Российской Федерации у детей при остром среднем отите, остром тонзиллофарингите, остром риносинусите и остром бронхите на амбулаторном этапе частота назначений системной антибиотикотерапии достигает 82—96 % [1]. По данным современных исследователей, основными причинами нерационального назначения антибиотиков сегодня являются неправильная оценка клинической картины, переоценка необходимости назначения антибиотиков, отсутствие результатов определения основного возбудителя, а также его антибиотикорезистентности [2, 3]. Для эмпирического назначения антибиотиков чрезвычайно важно иметь данные о частоте носительства основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей, и их антибиотикочувствительности.

Цель: выявить основные микроорганизмы и их антибиотикочувствительность, колонизирующие слизистую оболочку полости носа и ротоглотки у детей, в том числе с инфекцией верхних дыхательных путей и без таковых.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы «Эпидемиология актуальных многофакторных инфекционных и неинфекционных заболеваний».

* 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.

** Клинические рекомендации. Бронхит. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/381_2; Клинические рекомендации Острый тонзиллит и фарингит. (Острый тонзиллофарингит) https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2; Клинические рекомендации. Наружный отит. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/21_2

Таблица 2. Характеристика групп по полу и возрасту
Table 2. Characteristics of groups by gender and age

Критерий	Группа 1	Группа 2
Соотношение мальчик : девочка	1 : 1,14	1 : 1,09
Возраст (средний)	7,85 лет	8,01 лет
Возраст (медиана)	8 лет	8 лет

Таблица 3. Частота колонизации слизистых оболочек ротоглотки и носа различными микроорганизмами
Table 3. Frequency of colonization of mucous membranes of the pharynx and nose with different microorganisms

Микроорганизм	Нос и/или зев		Зев		Нос		Нос и зев	
	абс.ч.	% ± *m*	абс.ч.	% ± *m*	абс.ч.	% ± *m*	абс.ч.	% ± *m*
S. aureus	86	30,0 ± 2,7	46	17,4 ± 2,3	53	24,3 ± 2,9	13	4,5 ± 1,2
S. pyogenes	57	19,9 ± 2,3	48	18,2 + 2,4	17	7,8 + 1,8	8	2,8 + 1,0
M. cataralis	32	11,1 ± 1,9	8	3,0 + 1,0	26	11,9 + 2,2	2	0,7 + 0,5
S. pneumoniae	24	8,4 ± 1,6	4	1,5 + 0,7	20	9,2 + 1,9	0	0,0
H. influenzae	16	5,6 ± 1,3	7	2,7 + 1,0	9	4,1 + 1,3	0	0,0
Другие	12	3,8 ± 1,1	7	2,7 + 1,0	5	2,3 + 1,0	0	0,0

Таблица 4. Количество детей, колонизированных несколькими микроорганизмами
Table 4. Number of children colonized by several microorganisms

Колонизация несколькими микроорганизмами	Количество детей
S. aureus + S. pyogenes	6
S. aureus + M. cataralis	6
S. pyogenes + M. cataralis	5
M. cataralis + S. pneumoniae	5
S. aureus + S. pneumoniae	2
S. aureus + H. influenza	2
S. pyogenes + H. influenza	2
M. cataralis + S. viridans	2
S. aureus + E. coli	1
S. aureus + P. aeruginosa	1
S. pyogenes + S. pneumoniae	1
H. influenzae + K. pneumoniae	1
H. influenzae + S. pneumoniae	1
S. aureus + M. cataralis + S. pneumoniae	1
S. aureus + M. cataralis + P. aeruginosa	1
H. nfluenzae + M. cataralis + S. pneumoniae	1
S. aureus + H. influenzae + S. pyogenes	1
S. aureus + S. pneumoniae + S. pyogenes	1
S. aureus + S. pneumoniae + S. pyogenes + + M. cataralis	1
Итого	41

Было обследовано 287 детей в возрасте от 0 до 18 лет, которые обращались за амбулаторной помощью в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 63» за период с марта по декабрь 2023 года.

Было проведено микробиологическое исследование образцов материала со слизистых оболочек носа и ротоглотки детей. Произведен забор 482 образцов: 218 со слизистой оболочки носа и 264 со слизистой оболочки ротоглотки. Исследование образцов проводилось в микробиологической лаборатории СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина». Если был выявлен рост микроорганизмов, то определяли принадлежность к виду, чувствительность к антибиотикам (табл. 1). Идентификация микроорганизмов проводилась на MALDI-TOF масс-спектрометре. В подсчетах минимальной ингибирующей концентрации использовался стандарт EUCAST-2022 и EUCAST-2023.

Дети были разделены на 2 группы: 1 группа — дети, обратившиеся за амбулаторной помощью по поводу инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) (*n* = 186), 2 группа — дети, обратившиеся за амбулаторной помощью по другим причинам (без инфекции ВДП): неинфекционное заболевания, осмотр перед вакцинопрофилактикой, получение справки о состоянии здоровья (*n* = 103). Группы не отличались по полу и возрасту (табл. 2).

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Office Excel 2013, EpiInfo 7.2.5.0. Была рассчитана общая частота колонизации слизистых оболочек ротоглотки и носа, частота колонизации различными микроорганизмами, детей разного возраста, а также с инфекцией ВДП и без инфекции ВДП. Для оценки возраста как фактора риска был рассчитан относительный риск (Relative Risk — RR), доверительные интервалы (95% ДИ), уровень значимости (p), Хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение

Из 287 обследованных детей клинически значимые микроорганизмы были выделены от 176 (61,3% ± 2,87). Частота колонизации слизистых оболочек ротоглотки и носа различными микроорганизмами представлена в таблице 3. Один микроорганизм был обнаружен у 134 детей (46,7% от общего количества обследованных), два микроорганизма — у 36 (12,5%); три микроорганизма — у 5 (1,7%), четыре микро-

организма — у 1 (0,35%). Всего несколькими микроорганизмами был колонизирован 41 (14,3%) ребенок (табл. 3, 4).

По результатам нашего исследования, наиболее часто дети и подростки были колонизированы *S. aureus* — частота колонизации составила 30%, данный микроорганизм наиболее часто обнаруживался в посевах со слизистой оболочки носа. Есть данные о снижении частоты колонизации *S. aureus* после вакцинации против гриппа [4]. Поэтому увеличение охвата прививками против гриппа может быть предложено и как мера по снижению циркуляции *S. aureus*. Вторым по частоте колонизации оказался *S. pyogenes* (19,9%), который наиболее часто выделялся со слизистой оболочки ротоглотки. У 8 детей были обнаружены оба данных микроорганизма. Эти микроорганизмы также наиболее часто были выделены из двух биотопов одного ребенка. Общая частота колонизации *S. aureus* и/или *S. pyogenes* составила 47%. Исследования сообщают о повышении риска инвазивного заболевания, вызванного *S. pyogenes*, в 2000 раз при тесном контакте с индексными пациентами в течение 30 дней после появления симптомов. Однако имеющиеся в настоящее время данные об оптимальном антибиотике для эрадикации глоточного носительства *S. pyogenes* ограничены [5]. Каждый десятый ребенок оказался колонизирован *M. cataralis*. В настоящее время ведутся исследования по разработки вакцины против данного микроорганизма [6].

В единичных случаях была обнаружена колонизация *Pseudomonas aeruginosa* (3 ребенка), *Streptococcus viridans* (2 ребенка), и по 1-му ребенку *Serratia marcescens, Streptococcus agalactiae, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter pittii.*

Не выявлено различий в частоте колонизации, а также колонизации несколькими микроорганизмами, детей с инфекцией ВДП (группа 1) и без инфекции ВДП (группа 2) (рис. 1).

При анализе частоты колонизации различными микроорганизмами детей с инфекцией ВДП (группа 1) и без инфекции ВДП (группа 2) статистически значимые различия были получены только для колонизации *S. aureus* (рис. 2).

Так, *S. aureus* реже обнаруживался у детей с инфекцией ВДП, чем у детей без инфекции ВДП (RR = 0,78 (95% доверительные интервалы (ДИ) 0,63—0,97) p = 0,016). Эти различия были статистически значимыми для колонизации слизистой оболочки зева RR = 0,73 (95% ДИ 0,55—0,99) *p* = = 0,021 и не отличались для колонизации слизистой оболочки носа RR = 0,88 (95% ДИ 0,69—1,12) p = 0,28. По нашему мнению, это связано с применением антисептических средств при инфекционных заболеваниях ВДП. Одинаковая частота носительства у детей с и без острых инфекционных заболеваний ВДП позволяет предположить, что острые инфекционные заболевания ВДП были вызваны вирусными агентами и носительство изучаемых микроорганизмов влияло на их возникновение. Частота носительства *M. catarrhalis* сравнима с результатами, полученными другими авторами при обследовании детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний (11,5%) [7]. В исследовании Лазаревой М.А., носоглоточное носительство *S. pneumoniae* обнаружено у 23%, *M. cataralis* — у 23%, *H. influenzae* — у 16% из 246 здоровых детей до 5 лет, включенных в исследование [8]. В нашем исследовании в данной возрастной группе (*n* = 86)

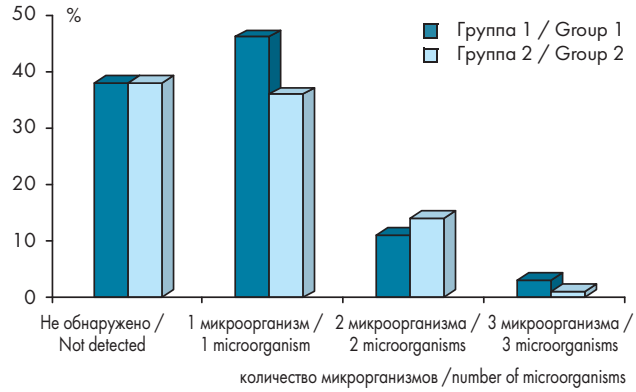

Рисунок 1. Частота колонизации, в том числе двумя и более микроорганизмами детей с инфекцией ВДП (группа 1) и без инфекции ВДП (группа 2)
Figure 1. Frequency of colonization, including two or more microorganisms, in children with URT infection (group 1) and without URT infection (group 2)

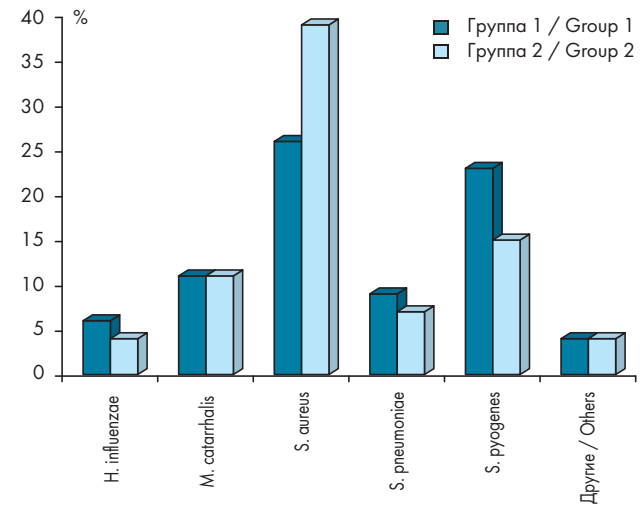

Рисунок 2. Частота колонизации различными микроорганизмами детей с инфекцией ВДП (группа 1) и без инфекции ВДП (группа 2)
Figure 2. Frequency of colonization by various microorganisms of children with URT infection (group 1) and without URT infection (group 2)

выявлена меньшая частота колонизации данными микроорганизмами — 19,0%, 17,9% и 9,5% соответственно.

Тогда как при осложненных и хронических заболеваниях ВДП данные микроорганизмы могут играть существенную роль. Так, в исследовании Дроздовой М.В. и соавт., в которое были включены 40 детей 2—3 лет, направленных в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава РФ для решения вопроса об оперативном лечении частота колонизации была выше, чем в нашем исследовании у детей той же возрастной группы (*n* = 39) для *S. aureus* 54,6% против 28,2% *S. pneumoniae* 31,8% против 17,9%, *H. influenzae* 13,6% против 7,6%, но ниже для *M. cataralis* 13,6% против 20,5% соответственно [9].

Было выявлено, что группой риска колонизации *S. aureus* являются мальчики RR = 1,47 (95% ДИ: 1,02—2,12) *p* = = 0,02. Для других патогенов статистически значимых различий выявлено не было (табл. 5).

Таблица 5. Частота колонизации различными микроорганизмами мальчиков и девочек
Table 5. Frequency of colonization by various microorganisms in boys and girls

Микроорганизм	Девочки		Мальчики	
	абс.ч.	% ± *m*	абс.ч.	% ± *m*
S. aureus	33	24,1 ± 3,6	53	35,3 ± 3,9
S. pyogenes	23	16,8 + 3,2	34	22,7 + 3,4
M. cataralis	16	11,7 + 2,7	16	10,7 + 2,5
S. pneumoniae	11	8,0 + 2,3	13	8,7 + 2,3
H. influenzae	9	6,6 + 2,1	7	4,7 + 1,7
Другие	5	3,6 + 1,6	6	4,0 + 1,6

Таблица 6. Частота колонизации различными микроорганизмами в зависимости от возрастной группы
Table 6. Frequency of colonization with different microorganisms according to age group

Микроорганизм	Возрастная группа			
	0—9 лет		10—18 лет	
	абс.ч.	% ± *m*	абс.ч.	% ± *m*
S. aureus	45	26,6 ± 3,4	40	33,9 ± 4,4
S. pyogenes	34	20,1 + 3,1	22	18,6 + 3,6
M. cataralis	27	16 + 2,8	2	1,7 + 1,2
S. pneumoniae	21	12,4 + 2,5	3	2,5 + 1,5
H. influenzae	11	6,5 + 1,9	5	4,2 + 1,9
Другие	8	4,7 + 1,6	3	2,5 + 1,5

Не выявлено статистически значимых различий частоты колонизации *S. aureus, S. pyogenes, H. influenzae* в зависимости от возраста ребенка (рис. 3, табл. 6). Частота колонизации *S. aureus* детей до 9 лет сравнима с данными других исследований. Так в систематическом обзоре и метаанализе 21 416 детей раннего возраста совокупная глобальная распространенность бессимптомной колонизации *S. aureus* составила 25,1% (95% ДИ от 21,4 до 28,8) [10].

Группой риска для колонизации *M. cataralis* и *S. pneumoniae* являются дети от 0 до 9 лет: RR = 9,45 (95% ДИ: 2,29—38,93); *p* (Fisher) = 0,00002 и RR = 4,9 (95% ДИ: 1,49—16,06); *p* (Fisher) = 0,0018 соответственно (рис. 4, табл. 6). Аналогичные возрастные различия были найдены для колонизации *M. cataralis* при обследовании детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний в исследовании Шмыленко В. А. и соавт. [7]. Несмотря на то, что с 2014 года начата вакцинация против пневмококковой инфекции, во многих исследованиях отмечается высокая частота носительства *S. pneumoniae* как среди не вакцинированных, так и вакцинированных детей [11, 12, 13]. В Санкт-Петербурге охват вакцинацией детей в 12 месяцев против пневмококковой инфекции в 2020—2022 годах был выше 98%. Несмотря на продолжающуюся циркуляцию *S. pneumoniae*, заболеваемость внебольничными пневмониями возрастной категории 0—17 лет в 2022 году ниже среднемноголетнего показателя на 43,5%. Пневмококком были вызваны лишь 2,7% внебольничных пневмоний.

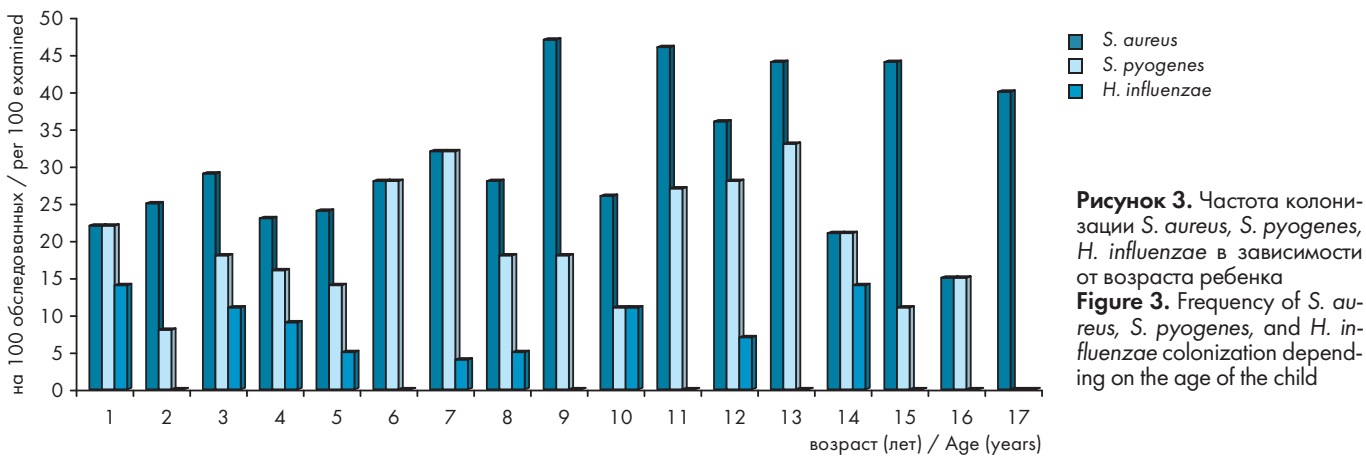

Рисунок 3. Частота колонизации *S. aureus, S. pyogenes, H. influenzae* в зависимости от возраста ребенка
Figure 3. Frequency of *S. aureus, S. pyogenes,* and *H. influenzae* colonization depending on the age of the child

Таблица 7. Профили антибиотикорезистентности штаммов с множественной резистентностью
Table 7. Antibiotic resistance profiles of multi-resistant strains

Микроорганизм	Количество штаммов	%	Резистентность к антибиотикам
S. aureus	8	8,2	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Клиндамицин
	3	3,1	Бензилпенициллин, Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Клиндамицин
	1	1,0	Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Клиндамицин
	1	1,0	Бензилпенициллин, Тетрациклин, Доксициклин
	1	1,0	Тетрациклин, Доксициклин
S. pyogenes	1	1,5	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Клиндамицин, Моксифлоксацин, Тетрациклин, Доксициклин
	1	1,5	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Клиндамицин
	1	1,5	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Триметоприм + Сульфаметоксазол
	1	1,5	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин
	1	1,5	Левофлоксацин, Моксифлоксацин
	1	1,5	Тетрациклин, Доксициклин
S. pneumoniae	2	8,3	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин
	1	4,2	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Клиндамицин, Тетрациклин, Доксициклин
	1	4,2	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Тетрациклин, Доксициклин
	1	4,2	Кларитромицин, Эритромицин, Азитромицин, Рокситромицин, Клиндамицин
M. cataralis	2	6,0	Ципрофлоксацин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин, Офлоксацин
	1	3,0	Цефтриаксон, Ципрофлоксацин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин, Офлоксацин, Триметоприм + Сульфаметоксазол
H. influenzae	1	6,7	Ципрофлоксацин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин, Офлоксацин, Тетрациклин, Доксициклин, Триметоприм + Сульфаметоксазол
	1	6,7	Ципрофлоксацин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин, Офлоксацин

При анализе чувствительности к антибиотика было выявлено, что 59,8% штаммов *S. aureus* были резистентны к бензилпенициллину, 14% — к рокситромицину и клиндамицину, 13% — к азитромицину и эритромицину, 18,7% штаммов *H. influenzae* — к ампициллину и амоксициллину, 87,5% штаммов *S. pneumoniae* обладали промежуточной устойчивостью к цефаклору, 90,8% штаммов *S. aureus* — к кларитромицину. К левофлоксацину имели промежуточную устойчивость 99% штаммов *S. aureus*, 98,4% — *S. pyogenes* и 97,4% — *S. pneumoniae*.

При этом были выявлены штаммы с множественной антибиотикорезистентностью (табл. 7).

По результатам исследования чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и выявление устойчивости (резистентности) к некоторым из них в Ставропольской краевой детской клинической больнице с 2018 по 2020 г. Федько Н.А. и соавт. удельный вес устойчивых к азитромицину S.aureus составлял в 2018 г. 95%, в 2019 г. — 98%, в 2020 г. — 93% [14]. В нашем исследовании это не нашло подтверждения, *S. aureus* были резистентны к азитромицину только в 13% случаях. Резистентность штаммов среди пациентов ОРЗ и без ОРЗ не отличалась (11,3 + 4,5 и 15,2 + 5,3 соответственно).

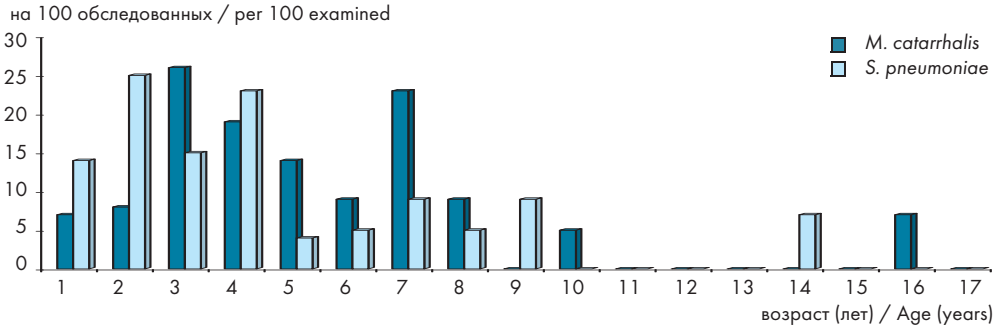

Рисунок 4. Частота колонизации *M. cataralis* и *S. pneumoniae* в зависимости от возраста ребенка
Figure 4. Frequency of *M. cataralis* and *S. pneumoniae* colonization depending on the age of the child

Согласно современным данным доля резистентности *Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes* к пенициллину изолятов колеблется от 5 до 50% [15, 16, 17]. Также в последнее время наблюдается высокая резистентность *S. pneumoniae, S. pyogenes* к антибиотикам группы макролидов, что обусловлено их частым и необоснованным назначением. Так, сегодня резистентность *S. pneumoniae, S. pyogenes* в различных регионах мира варьирует от 5—10% до 100% [18]. Кроме того, в нескольких исследованиях отмечена достаточно высокая резистентность *S. pneumoniae* к тетрациклину, гентамицину и ко-тримоксазолу [19, 20]. В нашем исследовании к бензилпенициллину были чувствительны *S. pyogenes* в 100% случаях, *S. pneumoniae* были резистентны только по 1 штамму среди пациентов с инфекционным диагнозом и здоровые (11,1 ± 10,9 и 6,7 ± 6,4 соответственно). Штаммы *M. cataralis* были в 100% чувствительны к ампициллину + сульбактаму.

Заключение

Наиболее часто дети были колонизированы *S. aureus*, но частота колонизации сравнима с данными других исследований. Группой риска являлся мужской пол. Не выявлено различий в частоте колонизации детей с острой инфекцией ВДП и без. Группой риска колонизации *M. cataralis* и *S. pneumoniae* являлись дети до 9 лет. Выявлена высокая резистентность *S. aureus* к бензилпенициллину, низкая чувствительность *S. pneumoniae* к цефаклору. К левофлоксацину имели промежуточную устойчивость почти 100% штаммов *S. aureus, S. pyogenes* и *S. pneumoniae*. Дальнейшее изучение особенностей микробиоценоза верхних дыхательных путей позволит расширить представления о данной проблеме и максимально индивидуализировать профилактику и лечения заболеваний, а также снизить антибиотикорезистентность.

Список литературы:

1. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К., Дудникова Э.В. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016; 25(2): 20—27.
2. Фоминых С.Г. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача клинического фармаколога. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19(1): 73—79.
3. Сафроненко Л.А., Лукашевич М.Г., Бутко И.Л. Динамика уровня профессиональной компетентности участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19(1): 63—66.
4. Tsirigotaki M, Galanakis E. Impact of vaccines on Staphylococcus aureus colonization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2023 Oct 20; 41(44):6478—6487. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.09.034.
5. Hung TY, Phuong LK, Grobler A, Tong SYC, Freeth P, Pelenda A, Gibney KB, Steer AC. Antibiotics to eradicate Streptococcus pyogenes pharyngeal carriage in asymptomatic children and adults: A systematic review. *J Infect.* 2024 Mar; 88(3):106104. doi: 10.1016/j.jinf.2024.01.003.
6. Perez AC, Murphy TF. A Moraxella catarrhalis vaccine to protect against otitis media and exacerbations of COPD: An update on current progress and challenges. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Oct 3; 13(10):2322—2331. doi: 10.1080/21645515.2017.1356951.
7. Шмыленко В.А., Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Туркутюков В.Б. Частота обнаружения бактерий Moraxella cataralis у детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний г. Хабаровска в 2016—2017 годах. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018; 68:52—56. https://doi.org/10.12737/article_5b18b82fc43524.59761242
8. Лазарева М.А., Куличенко Т. В., Алябьева Н. М., Пономаренко О. А., Лазарева А. В., Катосова Л. К., Маянский Н. А. Носоглоточное носительство Streptococcus pneumoniae у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(2):246—255. https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1293
9. Дроздова М. В., Ларионова С. Н., Тырнова Е. В. Оценка роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста. *Российская оториноларингология.* 2022; 21(5):19—26. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-19-2
10. Yang L, Dharmaratne P, Zhu C, Sapugahawatte DN, Rahman N, Barua N, Li C, Kwok KO, Luo M, Liyanapathirana V, Ip M. Global epidemiology of asymptomatic colonisation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the upper respiratory tract of young children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2024 Mar 19; 109(4):267—274. doi: 10.1136/archdischild-2023-326124.
11. Исаева Г.Ш., Баязитова Л.Т., Зарипова А.З., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Хусаинова Р.М., Тюрин Ю.А., Зиатдинов В.Б. Региональные особенности серотипового состава Streptococcus pneumoniae, выделенных от детей-бактерионосителей дошкольного возраста в Республике Та-

References:

1. Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatochenko V.K., Dudnikova E.V. et al. The practice of treating acute respiratory infections in children in outpatient clinics of the Russian Federation: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya=Clinical Pharmacology and Therapy.* 2016; 25(2):20—27. (In Russ.)
2. Fominykh S.G. Rating of medical misconceptions when prescribing antimicrobial agents: a retrospective analysis of the expert work of a clinical pharmacologist. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya=Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017; 19(1): 73—79. (In Russ.)
3. Safronenko L.A., Lukashevich M.G., Butko I.L. Dynamics of the level of professional competence of local pediatricians in matters of antibacterial therapy. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya=Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017; 19(1):63—66. (In Russ.)
4. Tsirigotaki M, Galanakis E. Impact of vaccines on Staphylococcus aureus colonization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2023 Oct 20; 41(44):6478—6487. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.09.034.
5. Hung TY, Phuong LK, Grobler A, Tong SYC, Freeth P, Pelenda A, Gibney KB, Steer AC. Antibiotics to eradicate Streptococcus pyogenes pharyngeal carriage in asymptomatic children and adults: A systematic review. *J Infect.* 2024 Mar; 88(3):106104. doi: 10.1016/j.jinf.2024.01.003.
6. Perez AC, Murphy TF. A Moraxella catarrhalis vaccine to protect against otitis media and exacerbations of COPD: An update on current progress and challenges. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Oct 3; 13(10):2322—2331. doi: 10.1080/21645515.2017.1356951.
7. Shmylenko V.A., Bondarenko A.P., Trotsenko O.E., Turkutyukov V.B. Frequency of detection of moraxella cataralis bacterial in children with recurrent respiratory diseases in Khabarovsk city in 2016—2017. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya=Bulletin of Physiology and Breathing Pathologies.* 2018; 68:52—56. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5b18b82fc43524.59761242
8. Lazareva M.A., Kulichenko T.V., Alyabyeva N.M., Ponomarenko O.A., Lazareva A.V., Katosova L.K., Mayansky N.A. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in children's children homes, preschool institutions and unorganized children under 5 years of age. *Issues of modern pediatrics=Voprosy Sovremennoy Pediatrii.* 2015; 14(2):246—255. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1293
9. Drozdova M.V., Larionova S.N., Tyrnova E.V. Evaluation of nasopharyngeal microbiota role in development of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya=Russian Otorhinolaryngology.* 2022; 21(5):19—26. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-5-19-2
10. Yang L, Dharmaratne P, Zhu C, Sapugahawatte DN, Rahman N, Barua N, Li C, Kwok KO, Luo M, Liyanapathirana V, Ip M. Global epidemiology of asymptomatic colonisation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the upper respiratory tract of young children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2024 Mar 19; 109(4):267—274. doi: 10.1136/archdischild-2023-326124.
11. Isaeva G.Sh., Bayazitova L.T., Zaripova A.Z., Tyupkina O.F., Chazova T.A., Khusainova R.M., Tyurin Yu.A., Ziatdinov V.B. Regional features of the serotype composition of Streptococcus pneumoniae isolated from preschool

тарстан. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023; 22(3):26—35. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-26-35

12. Гирина А.А., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Заплатников А.Л. Частота носительства S. pneumoniae у организованных детей г. Ханты-Мансийска. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023; 6(2):164—168. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168
13. Жаркова Л.П., Кречикова О.И., Чагарян А.Н., Козлов Р.С. Носительство Streptococcus pneumoniae среди организованных детей города Смоленска. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2020; 22(2):149—155.
14. Федько Н.А., Воронкина Е.Н., Рубачева О.Е., Джанибекова А.С. Проблема антибиотикорезистентности возбудителей в условиях детского медицинского учреждения. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 3(1):319.
15. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповой состав Streptococcus pneumoniae, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010—2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015; 60(1—2): 10—18.
16. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева М.А., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Лазарева А.В., Катосова Л.К., Куличенко Т.В. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016; 18(2): 84—92.
17. Tomic V., Dowzicky M.J. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004—2008). *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2014; 13:52. https://doi.org/10.1186/s12941-014-0052-2
18. Richter S.S. Musher D.M. The ongoing genetic adaptation of Streptococcus pneumoniae. *The Journal of Clinical Microbiology*. 2017; 55(3):681—685. https://doi.org/10.1128/JCM.02283-16
19. Songa J.H. Dagan R., Klugman K.P., Fritzell B. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. *Vaccine*. 2012; 30(17):2728—2737. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.091
20. Protasova I.N., Wan T.W., Bakhareva N.V., Hung W.C. et al. Molecular characterization of Streptococcus pneumoniae, particularly serotype19A/ST320, that emerged in Krasnoyarsk, Russia. *Microbiol Immunol*. 2017; 61(9):359—370. https://doi.org/10.1111/1348-0421.12503

children carrying bacteria in the Republic of Tatarstan. *Epidemiology and Vaccinal Prevention=Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2023; 22(3): 26—35. (In Russ.) https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-26-35

12. Girina A.A., Petrovsky F.I., Petrovskaya Yu.A., Zaplatnikov A.L. Frequency of carriage of S. pneumoniae in organized children of Khanty-Mansiysk. *RMJ. Mother and Child=RMZH. Mat' i ditya*. 2023; 6(2):164—168. (In Russ.) https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168
13. Zharkova L.P., Krechikova O.I., Chagaryan A.N., Kozlov R.S. Carriage of Streptococcus pneumoniae among organized children of the city of Smolensk. *Clinical microbiology and antimicrobial therapy=Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya*. 2020; 22(2):149—155. (In Russ.)
14. Fed'ko N.A., Voronkina E.N., Rubacheva O.E., Dzhanibekova A.S. The issue of pathogens antibiotic resistance in conditions of children's medical facility. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal=Russian Pediatric Journal*. 2022; 3(1):319. (In Russ.)
15. Kalinogorskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotic resistance and serotype composition of Streptococcus pneumoniae isolated from children in St. Petersburg in 2010—2013. *Antibiotiki i himioterapiya=Antibiotics and Chemotherapy*. 2015; 60(1—2):10—18. (In Russ.)
16. Mayansky N.A., Alyab'eva N.M., Lazareva M.A., Ivanenko A.M., Ponomarenko O.A., Lazareva A.V., Katosova L.K., Kulichenko T.V. Sensitivity to antibiotics, clonal and serotype diversity of pneumococci in children with acute otitis media in Moscow. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya=Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 18(2):84—92. (In Russ.)
17. Tomic V., Dowzicky M.J. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004—2008). *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2014; 13:52. https://doi.org/10.1186/s12941-014-0052-2
18. Richter S.S. Musher D.M. The ongoing genetic adaptation of Streptococcus pneumoniae. *The Journal of Clinical Microbiology*. 2017; 55(3):681—685. https://doi.org/10.1128/JCM.02283-16
19. Songa J.H. Dagan R., Klugman K.P., Fritzell B. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. *Vaccine*. 2012; 30(17): 2728—2737. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.091
20. Protasova I.N., Wan T.W., Bakhareva N.V., Hung W.C. et al. Molecular characterization of Streptococcus pneumoniae, particularly serotype19A/ST320, that emerged in Krasnoyarsk, Russia. *Microbiol Immunol*. 2017; 61(9):359—370. https://doi.org/10.1111/1348-0421.12503

Статья поступила 11.03.2024

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

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

CC BY 4.0

Фармакоэпидемиологическое исследование лечения часто болеющих детей: анализ предпочтений врачей-педиатров первичного звена в выборе терапии

Блохин Б. М., Стешин В. Ю., Гордиенко Г. И., Бессонов Е. Е., Еренко О. В., Буянкин В. М., Суюндукова А. С., Кагирова З. Р., Королев А. В., Гусева Н. А.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва

Цель: проведен опрос 464 врачей-педиатров первичного звена здравоохранения с целью определения выбора терапии для группы часто болеющих детей в зависимости от стажа работы: от 3-х до 10 лет и более. **Результаты:** для лечащих врачей рецидивирующие острые респираторные инфекции представляют собой сложную проблему. Среди практикующих врачей-педиатров, имеющих различный стаж работы, нет единого мнения по тактике ведения группы часто болеющих детей. Профилактические стратегии выходят на передний план для минимизации частоты острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, терапия, противовирусные препараты

Pharmacoepidemiological study of treatment of frequently ill children: analysis of preferences of primary care pediatricians in choosing therapy

Blokhin B. M., Steshin V. Yu., Gordienko G. I., Bessonov E. E., Erenko O. V., Buyankin V. M., Suyundukova A. S., Kagirova Z. R., Korolev A. V., Guseva N. A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective: A survey of 464 primary care pediatricians was conducted to determine the choice of therapy for a group of frequently ill children depending on their length of service: from 3 to 10 years or more. **Results:** Recurrent acute respiratory infections are a complex problem for treating physicians. There is no consensus on the tactics of managing a group of frequently ill children among practicing pediatricians with different lengths of service. Preventive strategies come to the forefront to minimize the frequency of acute respiratory infections.

Keywords: frequently ill children, acute respiratory infections, therapy, antiviral drugs

Для цитирования: Блохин Б.М., Стешин В.Ю., Гордиенко Г.И., Бессонов Е.Е., Еренко О.В., Буянкин В.М., Суюндукова А.С., Кагирова З.Р., Королев А.В., Гусева Н.А. Фармакоэпидемиологическое исследование лечения часто болеющих детей: анализ предпочтений врачей-педиатров первичного звена в выборе терапии. Детские инфекции. 2025; 24(1):26-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-26-32

For citation: Blokhin B.M., Steshin V.Yu., Gordienko G.I., Bessonov E.E., Erenko O.V., Buyankin V.M., Suyundukova A.S., Kagirova Z.R., Korolev A.V., Guseva N.A. Pharmacoepidemiological study of treatment of frequently ill children: analysis of preferences of primary care pediatricians in choosing therapy. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2025; 24(1):26-32. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-26-32

Информация об авторах:

Блохин Борис Моисеевич (Blokhin B.M), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); blokhinb@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4762-5975

Стешин Вадим Юрьевич (Steshin V.Yu.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); vadimstyu4045@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2279-2577

Гордиенко Галина Иосифовна (Gordienko G.I.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); okmp42dgp@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2966-6696

Бессонов Евгений Евгеньевич (Bessonov E.E.), врач-гастроэнтеролог, педиатр, младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; bessonov@gastrockb.ru; https://orcid.org/0000-0001-5549-857X

Еренко Ольга Валерьевна (Erenko O.V), ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); dr-o.erenko@mail.ru; https://orcid.org/0009-0008-9839-9799

Буянкин Валерий Михайлович (Byankin V.M.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); 1317977@gmail.com; https://orcid.org/0009-0005-8590-1872

Суюндукова Алия Сагитовна (Suyundukova A.S.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); aliya.suyundukova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4369-4300

Кагирова Зарема Руслановна (Cagirova Z.R.), ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); cagirova-1980@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-9002-7909

Королев Александр Владимирович (Korolev A.V.), ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); behappy22@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0004-4357-4300

Гусева Наталия Александровна (Guseva N.A.), к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); gus.nat@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5659-7382

Понятие «часто болеющие дети» (ЧБД), стало использоваться в медицинской сообществе с 80-х годов XX века для категории детей, которые чаще установленной нормы болеют острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Критерием отнесения к группе ЧБД в России принято считать инфекционный индекс (ИИ) равный 1,1—3,5, который рассчитывается как отношение суммы всех случаев ОРИ к возрасту ребенка в годах [1—3]. По определению Всемирной организации здравоохранения, критерием ЧБД является 8 и более эпизодов ОРИ в год, причем относить ребенка к ЧБД правомерно в случае, если повышенная заболеваемость ОРИ не связана с врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями [4].

Среди детей, посещающих дошкольные учреждения, доля ЧБД может составлять до 75% от общего числа детей. В структуре заболеваемости ЧБД до 87% занимает патология респираторного тракта [5]. Около 20% детей группы ЧБД болеют ежемесячно; в 40% случаев к 7—8 годам у них формируется хроническая патология [6]. Среди этиологических факторов до 95% инфекций обусловлены респираторными вирусами. В настоящее время в структуре возбудителей ОРИ у детей группы ЧБД наметился рост смешанных вирусных, бактериальных и грибковых инфекций и их ассоциаций [7].

В 2023 г. заболеваемость ОРИ вирусной этиологии среди детей составила 64 213,01 на 100 тыс. населения, а заболеваемость гриппом у детей регистрировалась на уровне 405,65 на 100 тыс., что выше среднемноголетнего показателя в 4,4 раза [8].

В период, когда начала изучаться проблема ЧБД, к основным причинам формирования группы ЧБД были отнесены такие факторы риска, как семейный анамнез атопии и наличие аллергии/атопии у ребенка; низкий вес при рождении, преждевременные роды; аномалии дыхательных путей; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; черепно-лицевые аномалии, факторы окружающей среды [9].

В настоящее время улучшились условия жизни детей, расширились возможности иммунопрофилактики респираторных инфекций, однако группа ЧБД не уменьшилась, несмотря на разработанные меры по профилактике рекуррентных респираторных заболеваний: санация очагов хронической инфекции, активная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний, рекомендации по рациональному режиму и питанию, здоровому образу жизни, закаливанию, снижению стрессовых факторов [10].

Во всем мире рецидивирующие респираторные инфекции у детей представляют трудность как для семей пациентов, так и клиническую проблему для лечащих врачей. В медицинском научном сообществе существует ряд разногласий по назначению медикаментозной терапии детям с рекуррентными респираторными инфекциями [11].

С учетом распространенности в детской популяции рекуррентных респираторных инфекций и роста в последние годы хронической патологии, способствующей ухудшению течения ЧБД, в педиатрической практике остро стоит проблема рационального выбора медикаментозной терапии. Использование лекарственных средств для лечения ЧБД актуально с точки зрения как сложности выбора эффективного и безопасного препарата для детей, так и высокого уровня заболеваемости. Серьезной проблемой последних лет является нерациональное применение лекарственных средств и полипрагмазия, отсутствуют единые лечебные и методические рекомендации по ведению больных рекуррентными респираторными инфекциями [12, 13].

Так как возможности этиотропной терапии пациентов с ОРИ ограничены, лечение, главным образом, направлено на устранение основных симптомов болезни (головная боль, боль в горле, ринит, кашель, лихорадка и т. д.). Это неизбежно влечет за собой высокую медикаментозную нагрузку: количество препаратов, назначаемых при ОРИ, в 70% случаев достигает 3 и более. С точки зрения безопасности такая негативная тенденция актуальна в первую очередь для ЧБД. Справиться с проблемой наиболее качественно могут только педиатры. Однако сейчас весьма значительное влияние на решение родителей о приобретении того или иного лекарства для ребенка оказывает интернет, провизоры [14].

Все вышесказанное подтверждает необходимость анализа предпочтений врачей-педиатров амбулаторного звена с целью обеспечения оптимального лечения ЧБД.

В последнее время в медицинской практике широко используется метод анкетирования, который позволяет за короткое время охватить достаточное количество респондентов с целью изучения актуальных вопросов, связанных с организацией и эффективностью лечения. Особенностью данного метода является анонимность ответов, что способствует объективизации ожидаемых данных.

В доступной нам литературе мы не встретили сведений об отношении практикующих педиатров амбулаторно-поликлинического звена к столь актуальной проблеме как комплексное лечение детей группы ЧБД.

Целью нашего исследования было выяснить, какими критериями руководствуются врачи-педиатры первичного звена здравоохранения при выборе терапии для группы часто болеющих детей, а также определить их предпочтения в использовании различных подходов к лечению.

Нас интересовало влияние стажа работы врача на выбор лечебной тактики для снижения заболеваемости среди детей группы ЧБД. Кроме того, интересовало мнение педиатров о выборе тех или иных препаратов для лечения ОРИ в группе ЧБД. Нам представляется, что подход практикующих врачей к их лечению важен, так как именно педиатры осуществляют диспансерное наблюдение и реабилитацию этих детей.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено анкетирование 464 врачей-педиатров амбулаторного звена по разработанному нами опроснику. Данный метод был использован нами из-за достаточно высокой оперативности получения информации, возможности использования преимуществ информационных технологий для осуществления сбора данных и анализа результатов.

Все респонденты были разделены на группы в зависимости от стажа работы: до 3 лет (n = 88), 3—5 лет (n = 81), 6—10 лет (n = 92) и более 10 лет (n = 189); 14 респондентов не указали стаж работы в анкете.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Результаты и их обсуждение

Сначала были проанализировали ответы на общий вопрос: «На Ваш взгляд, какие компоненты в ведении детей из группы ЧБД являются важнейшими?» (табл. 1).

Подавляющее большинство педиатров в ведении детей из группы ЧБД делает ставку на физическое воспитание и закаливание. Эти методы снижения заболеваемости давно зарекомендовали себя как основополагающие в работе с детьми, в частности и часто болеющими ОРИ. Акцент на витаминотерапию и коррекцию питания в своей практике де-

Таблица 1. Ответы на вопрос: «На Ваш взгляд, какие компоненты в ведении детей из группы ЧБД являются важнейшими?»
Table 1. Responses to the Question: «In your opinion, what are the most important components in managing children from the FIC (Frequently Ill Children) group?»

Ответы респондентов, (%)	Стаж работы			
	Менее 3 лет	3—5 лет	6—10 лет	Более 10 лет
Физическое воспитание	70,3	66,3	70,3	70,6
Закаливание	21,6	23,8	16,5	18,7
Витаминотерапия	3,4	2,5	1,1	5,3
Сбалансированное питание	0	2,5	1,1	3,7
Пищевые добавки с иммуномодуляторами	1,1	2,5	1,1	0
Я надеюсь только на медикаментозные средства	3,4	2,5	9,9	1,6

Таблица 2. Ответы на вопрос: «Какие общие подходы к терапии Вы применяете у детей группы ЧБД?»
Table 2. Responses to the question: «What general approaches to therapy do you use in children of the group FIC?»

Ответы респондентов, (%)	Стаж работы			
	Менее 3 лет	3—5 лет	6—10 лет	Более 10 лет
Санация очагов хронической инфекции	75,0	72,8	85,7	91,0
Вакцинопрофилактика	14,8	6,2	5,5	2,1
Повышение резистентности организма	2,3	8,6	2,2	3,2
Этиопатогенетическая терапия в период ОРИ	3,4	8,6	1,1	2,1
Затрудняюсь ответить	4,5	3,7	5,5	1,6

Таблица 3. Ответы на вопрос: «Назначаете ли Вы группе ЧБД продукты детского лечебного питания как нутритивную поддержку?»
Table 3. Responses to the question: «Do you prescribe therapeutic infant formula/products as nutritional support to the frequently ill children group?»

Ответы респондентов, (%)	Стаж работы			
	Менее 3 лет	3—5 лет	6—10 лет	Более 10 лет
Да, много доказательной базы	12,5	31,7	20,7	32,8
Назначал, но не увидел эффекта	9,1	9,8	27,2	22,8
Не задумывался об этом	75,0	54,9	41,3	40,7
Нет или не заполнено	3,4	3,7	10,9	3,7

лает немногочисленная группа врачей. Пищевые добавки с иммуномодуляторами педиатры в качестве основного метода снижения заболеваемости ЧБД используют редко. Относительно небольшое число врачей предпочитают полагаться только на эффективность медикаментозной терапии. Исключение контактов с инфекционными больными выделил только один врач.

В целом, опрошенные нами врачи в большей степени доверяют немедикаментозным методам коррекции, чем лекарственным препаратам ($p < 0,05$).

Анализ ответов на вопрос: «На Ваш взгляд, какие компоненты в ведении детей из группы ЧБД являются важнейшими?» в зависимости от стажа работы не выявил существенной зависимости от опыта врачей. Во всех группах респонденты делали акцент на физическом воспитании и закаливании. Обращает внимание, что при стаже работы 6—10 лет существенно чаще (в 3—5 раз) педиатры предпочитали медикаментозные методы терапии ($p < 0,05$). Назначение лекарственных средств в этой группе может быть обусловлено врачебным опытом в сочетании с пониманием рациональности и эффективности применения фармацевтических препаратов.

При ответе на более узко поставленный вопрос: «Какие общие подходы к терапии Вы применяете у детей группы ЧБД?», педиатры амбулаторной практики на первое место поставили санацию очагов хронической инфекции. Другие методы, такие как вакцинопрофилактика, повышение резистентности организма, этиопатогенетическая терапия в период ОРИ, акцентировали единичные респонденты (табл. 2).

Интересные результаты были получены при анализе ответов на этот вопрос, но с учетом стажа работы педиатров. Прослеживалась отчетливая тенденция к росту значимости для врачей влияния санации очагов хронической инфекции. Чем опытнее педиатр, тем чаще он акцентировал внимание на важность этого компонента профилактики и реабилитации ($p < 0,05$), врачи с меньшим стажем работы, существенно чаще отдавали предпочтение вакцинопрофилактике ($p < 0,05$). Кроме того, врачи со стажем работы 3—5 лет в 3—5 раз чаще ($p < 0,05$) акцентировали внимание на повышение об-

Таблица 4. Ответы на вопрос: «Чем Вы руководствуетесь при назначении медикаментозных препаратов для лечения детей группы ЧБД?».
Table 4. Responses to the question: «On what basis do you select medications for the management of the frequently ill children group?»

Ответы респондентов, (%)	Стаж работы			
	Менее 3 лет	3—5 лет	6—10 лет	Более 10 лет
Клиническими рекомендациями	86,4	76,5	90,2	87,8
Только собственным опытом	2,3	1,2	4,3	6,9
Опытом коллег, рекомендациями провизоров или фармпредставителей	1,1	12,3	1,1	2,1
Рекомендацией руководства поликлиники	2,3	1,2	1,1	0
Затрудняюсь ответить или не заполнено	8,0	8,6	3,3	3,2

Таблица 5. Ответы на вопрос: «При назначении препарата какие критерии для Вас наиболее важны?»
Table 5. Responses to the question: «What criteria are most important to you when selecting a medication for treatment?»

Ответы респондентов, (%)	Стаж работы			
	Менее 3 лет	3—5 лет	6—10 лет	Более 10 лет
Быстрое достижение эффекта, купирование основных клинических симптомов	86,4	76,5	90,2%	87,8
Доказательная база	2,3	1,2	4,3%	6,9
Наличие в аптеках	1,1	12,3	1,1%	2,1
Вкусовые характеристики	2,3	1,2	1,1	0
Длительный благоприятный личный опыт назначения	8,0	8,6	3,3	3,2

щей резистентности организма, в 2—4 раза чаще назначали этиопатогенетическую терапию в период ОРИ.

Влияние сбалансированного питания детей на заболеваемость острыми инфекциями общеизвестно. Мы задали вопрос врачам «Назначаете ли Вы группе ЧБД продукты детского лечебного питания как нутритивную поддержку?» (табл. 3).

Педиатры со стажем работы до 3 лет в 75% случаев вообще не задумывались о возможности коррекции питания часто болеющим детям. Врачей с большим опытом работы вопрос нутритивной поддержки интересовал существенно чаще ($p < 0,001$), но, тем не менее, даже среди опытных педиатров количество респондентов игнорирующих вопросы питания был достаточно высок (40,7%). Кроме того, опытные врачи чаще считали, что имеется хорошая доказательная база положительного влияния рационального питания на заболеваемость у ЧБД; 12,5% среди врачей со стажем до 3-х лет и 32,8% со стажем более 10 лет, соответственно ($p < 0,001$). С другой стороны, прослеживается и обратная тенденция — очень часто врачи с опытом не видели существенных изменений в состоянии здоровья ребенка при коррекции его пищевого рациона. Так ответили 27,2% врачей со стажем работы 6—10 лет и 22,8% — более 10 лет, против 9,1% среди врачей со стажем до 3-х лет, $p < 0,001$. Таким образом в нашем исследовании выявлено, что с опытом педиатры больше задумываются о коррекции питания ЧБД, но разочарованы недостаточной эффективностью влияния рационального питания у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Медикаментозная терапия детей с рекуррентными заболеваниями несомненно важный компонент реабилитации ЧБД. В этом плане представляется интересным вопрос о том, какими критериями пользуются врачи при выборе той или иной тактики. На вопрос «Чем Вы руководствуетесь в назначении медикаментозных препаратов для лечения детей группы ЧБД?», большинство респондентов ответили, что предпочитают использовать официальные клинические рекомендации. Собственный опыт, опыт коллег, рекомендации представителей фармацевтических компаний используют лишь незначительное число педиатров, принимавших участие в нашем исследовании (табл. 4).

Вне зависимости от стажа работы, во всех исследуемых группах предпочтение отдавалось клиническим рекомендациям. Врачи со стажем до 3 лет существенно чаще затруднялись с выбором, мнение врачей со стажем 3—5 лет зависело от мнения коллег, специальной литературы и фармпредставителей ($p < 0,05$), что свидетельствует о недостаточности знаний и сомнениях в своем выборе. Нельзя исключить и такой фактор, как отсутствие в отечественном и международном медицинском сообществе клинических рекомендаций для ЧБД, основанных на принципах доказательной медицины.

При ответе на вопрос: «При назначении препарата какие критерии для Вас наиболее важны?», большинство педиатров отметили такие критерии, как быстрое достижение эффекта, купирование основных клинических симптомов, что понятно и оправдано (табл. 5). Около трети наших респондентов (129 чел.) обратили внимание на доказательную базу (клинические исследования) при выборе препарата, что отражает заинтересованность врачей в обосновании терапевтической тактики. Наличие в аптеках и вкусовые характеристики незначительно влияли на выбор препарата, а ссылки на личный опыт минимальны. Врачи, имеющие стаж работы более 10 лет, в большей степени ориентировались на эффективность препарата, чем педиатры, имеющие стаж работы менее 3 лет, (66,7% и 48,3%, соответственно в своей группе $p < 0,05$), но зато доказательная база препарата имела меньшее значение (соответственно 39,1% и 21,7%,

Таблица 6. Ответы на вопрос «Какой группе препаратов Вы отдаете предпочтение при лечении часто болеющих детей?»
Table 6. Responses to the question: «Which group of medication do you prefer to use when treating frequently ill children group?»

Ответы респондентов, (%)	Стаж работы			
	Менее 3 лет	3—5 лет	6—10 лет	Более 10 лет
Противовирусные препараты	29,5	38,8	38,5	30,5
Гомеопатические препараты	9,1	13,8	4,3	6,9
Иммуномодуляторы	6,8	13,8	7,7	17,9
Антибактериальные препараты	20,5	12,5	11,0	4,7
Симптоматическая терапия	8,0	6,3	6,6	2,6
Индивидуально или с учётом дополнительных исследований	6,8	0	4,4	1,6
Не назначаю, не заполнено, затрудняюсь ответить	19,3	15,0	2,2	2,1

Таблица 7. Ответы на вопрос: «Назначаете ли Вы антибактериальные препараты детям с рекуррентной респираторной инфекцией?»
Table 7. Responses to the question: «Do you prescribe antibacterial medications to children with recurrent respiratory infections? »

Ответы респондентов, (%)	Стаж работы			
	Менее 3 лет	3—5 лет	6—10 лет	Более 10 лет
Не назначаю	55,7	38,3	42,4	36,5
С 3—4 дня болезни и более	38,6	56,8	42,4	57,7
С первого дня заболевания	2,3	3,7	5,4	2,1
Не заполнено	3,4	1,2	9,8	3,7

$p < 0,05$). Сомнения в выборе критерия назначения лекарственных средств были минимальны среди опытных врачей.

На вопрос: «Какой группе препаратов Вы отдаете предпочтение при лечении часто болеющих детей?» мнение педиатров разделилось (табл. 6).

Большинство респондентов (34,4%) в своей практике назначает противовирусные средства, отдавая предпочтение таким препаратам как человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон®), аффинно очищенные антитела к человеческому интерферону гамма (Анаферон детский®), умифеновир (Арбидол®), инозин пранобекс (Изопринозин®).

Комплексные гомеопатические средства, обладающие иммуностимулирующим, противовирусным, противовоспалительным действием, по результатам нашего исследования, назначают 27,6% ($p < 0,05$) врачей. Все практикующие врачи, независимо от их стажа работы, назначающие пациентам группы ЧБД комплексные гомеопатические средства, указали при опросе как предпочтительные Инфлюцид® и Иммунокинд®. Несмотря на то, что в доступной нам литературе мы не встретили сведений о рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, педиатры, принявшие участие в нашем опросе, отмечают хорошую переносимость этих гомеопатических препаратов, возможность применения их у детей раннего возраста, назначения на фоне проводимой медикаментозной терапии, отсутствие негативного отношения у детей и их родителей, снижение частоты рекуррентных респираторных заболеваний, особенно в период адаптации к дошкольным учреждениям.

Существенно меньше врачей ориентируются на иммуномодуляторы — 13,6% ($p < 0,05$). Невысокий процент применения иммуномодуляторов, по-видимому, обусловлен противоречивостью оценки их эффективности в литературных источниках, недостаточным количеством достоверных клинических исследований в данном вопросе. В связи с этим педиатры предпочитают назначать растительные иммуномодуляторы: препараты из эхинацеи, сочетание алоэ, черноплодной рябины и витамина С, бактериальных лизатов и их синтетических аналогов, такие как бронхо-ваксом, бронхо-мунал, применение которых не требует предварительного иммунологического обследования, что позволяет значительно расширить возможности фармакологической иммунокоррекции при оздоровлении ЧБД.

Антибактериальную терапию применяют только 10% ($p < 0,05$) врачей, часто уточняя, что антибиотики назначают при осложнениях ОРИ. Лишь 5,1% ($p < 0,05$) педиатров ограничиваются только симптоматической терапией, 2,2% респондентов подчеркивает индивидуальный подход, без предпочтения тех или иных лекарственных средств. Следует подчеркнуть, что в состав симптоматической терапии педиатры перестали включать антигистаминные препараты, в связи с отсутствием показаний к их применению.

Немногочисленная группа врачей являются противниками любой медикаментозной терапии, в том числе и симптоматической, предпочитают ограничиваться назначением пациентам обильного питья, физическими методами. Настораживает, что 6,4% ($p < 0,05$) опрошенных отказались заполнять данный пункт, либо затруднялись с ответом. На наш взгляд, такая позиция врачей может быть связана либо с недостаточной компетенцией, либо с ограниченным выбором высокоэффективных препаратов в педиатрической практике, недостатком качественных клинических исследований, подтверждающих их эффективность. Анализируя ответы на вопрос «Какой группе препаратов Вы отдаете предпочтение при лечении часто болеющих детей?» в зависимости от стажа работы мы выявили существенные различия во взглядах

Таблица 8. Ответы на вопрос: «Считаете ли Вы, что частое применение антибиотиков у группы ЧБД вызывает иммуносупрессию?»
Table 8. Responses to the question: « Do you think that frequent use of antibiotics in the frequently ill children group leads to immunosuppression?»

Ответы респондентов, (%)	Стаж работы			
	Менее 3 лет	3—5 лет	6—10 лет	Более 10 лет
Конечно, искусственная иммуносупрессия	59,1	54,3	63,0	74,6
Не считаю, потому что у ЧБД и так угнетен иммунитет	27,3	39,5	29,3	19,0
Не считаю	0	1,2	0	0,5
Затрудняюсь ответить или не заполнено	13,6	4,9	7,6	5,8

педиатров. Главное отличие — врачи, имеющие стаж работы 6 лет и более, предпочитают помимо противовирусных препаратов, назначать комплексные гомеопатические средства, различия в 3—4 раза достоверны ($p < 0,0001$). Большая популярность гомеопатических препаратов в среде опытных врачей возможно обусловлена тем, что 10—15 лет назад наблюдался пик увлечения гомеопатией как пациентами, так и врачами практического здравоохранения. По мере увеличения стажа работы врачей наблюдается тенденция к более частому применению иммуномодуляторов ($p < 0,05$). Это вполне объяснимо — помимо литературных данных, педиатрам важна реальная эффективность этих препаратов у детей группы ЧБД. Среди врачей со стажем работы менее 5 лет до 20% опрошенных не имеют преференций к выбору лекарственных средств, что существенно чаще, чем среди врачей с большим стажем 2,1—2,2%, ($p < 0,001$).

Назначение антибактериальной терапии детям с рекуррентными ОРИ сопряжено с негативными последствиями. Большинство врачей, независимо от стажа работы, либо не назначают антибиотики, либо включают их в схему лечения после 3—4 дня заболевания по показаниям. Тем не менее, врачи со стажем работы менее 3 лет, чаще обходились без назначения антибактериальной терапии, чем их более опытные коллеги ($p < 0,05$). По мере приобретения опыта, врачи предпочитают назначать системные антибактериальные препараты не ранее 3—4 дня от начала ОРИ, опасаясь осложнений, обусловленных присоединением бактериальной флоры ($p < 0,05$). К сожалению, до 5% врачей предпочитают назначать антибиотики с 1-го дня болезни, что недопустимо. Особенно заметна такая тенденция среди врачей со стажем работы 6 лет и более. Среди них достаточно много респондентов, которые не заполнили этот раздел анкеты, что может свидетельствовать о недостаточно компетентном подходе к данному вопросу, недостатке опыта и боязни совершить ошибку.

Анализируя ответы педиатров на вопрос «Считаете ли Вы, что частое применение антибиотиков у группы ЧБД вызывает иммуносупрессию?» (табл. 8) мы отметили, что большинство педиатров понимает негативное влияние антибактериальных препаратов на иммунную систему ребенка, причем это понимание растет с опытом врача ($p < 0,05$). Тем не менее, примерно треть врачей считает, что антибиотики не оказывают иммуносупрессивного действия, иммунная система у ЧБД изначально угнетена. Такое мнение высказывают преимущественно врачи со стажем работы от 3 до 10 лет ($p < 0,05$). Это тревожная тенденция, которая может быть связанна с недостатком теоретических знаний. Мы отметили, что педиатров, считающих, что антибиотики не оказывают влияния на иммунную систему, практически нет.

Заключение

В проведенном исследовании впервые изучено мнение врачей-педиатров практического здравоохранения на проблемы лечения детей группы ЧБД. Установлено, что для педиатров рекуррентные ОРИ представляют сложную проблему, так как, несмотря на более чем 40-летний срок изучения особенностей детей группы ЧБД, нет единых международных критериев отнесения в группу ЧБД, отсутствуют научно обоснованные стандартизированные программы профилактики, лечения и реабилитации, до настоящего времени не разработаны клинические рекомендации (протокол лечения). В свете растущей устойчивости к антибиотикам и ограниченной эффективности антибактериальных и противовирусных препаратов в качестве долгосрочного варианта лечения детей группы ЧБД у врачей мало вариантов. Многие врачи сомневаются в правильности применяемых ими тактических решений, в том числе, назначения различных групп лекарственных средств, порой вынуждены обращаться за «вторым мнением». Анализируя литературные данные в рамках нашего исследования, в том числе зарубежных авторов, мы не смогли найти единой эффективной стратегии и тактики ведения детей группы ЧБД, хотя проблема детей с рецидивирующими респираторными инфекциями признается во всем мире. Очевидно, что решение проблем диагностики, профилактики, лечения и реабилитации часто болеющих детей остается актуальным вопросом для врачей-педиатров, пациентов и их родителей.

В настоящее время существует острая необходимость решения этого вопроса с позиций доказательной медицины, что повысит уровень оказания медицинской помощи врачами практического здравоохранения, и снизит бремя затрат на здоровье детей.

Список литературы:

1. Казумян, М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России. 2018; 9(3):37—43. doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43
2. Морозов С.Л. Часто болеющие дети. Современный взгляд педиатра. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 8:7—9.
3. Авезова Г.С., Косимова С.М. Часто болеющие дети: распространенность и факторы риска. *European Research*. 2017; 5(28):79—80.

References:

1. Kazumian M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view on a problem «children with recurrent infections» (frequently ill children) and their immune status. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018; 9(3):37—43. doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43 (In Russ.)
2. Morozov S.L. Frequently ill children: state-of-the-art. *RMJ. Medical Review*. 2019; 8:7—9. (In Russ.)
3. Avezova G.S., Qosimova S.M. Frequently affecting children: prevalence and risk factors. *European Research*. 2017; 5(28):79—80. (In Russ.)

4. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018:160.
5. Романцов М.Г. Часто болеющие дети: медико-психологическое сопровождение, оздоровление и адаптация к образовательному учреждению. Вестник науки и образования. 2016; 8(20):76—80.
6. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(2):72—77. doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77
7. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), клинические рекомендации. Союз педиатров России. Москва, 2021:42.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2024:364.
9. Канкасова, М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста. Практическая медицина. 2014; 85(9):67—71.
10. Дерюшева А.В., Львова И.И., Леготина Н.С. Дерюшева, А.В. Обоснование программы лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей раннего возраста. Детские инфекции. 2017; 16(1):15—20. doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-15-20
11. Левчин, А.М., Третьякевич З.Н., Ибишева А.Х., Эскерова З.Т., Данилова А.И., Левчина Е.А., Гоготов В.Э., Козырева Н.О. Комбинированная терапия и реабилитация детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. *Медицина и здравоохранение*: материалы V Международной научной конференции (г. Казань, май 2017 г.), 2017:50—52.
12. Ванина, В.А. Принципы оздоровления часто болеющих детей (краткий литературный обзор). *Вестник новых медицинских технологий.* 2017; 1. DOI: 10.12737/25087
13. Ирбутаева, Л.Т. Иммунокорригирующая терапия в оптимизации процесса лечения и профилактики заболеваний у часто болеющих детей. *Молодой ученый.* 2020; 7(297): 296—297.
14. Schaad U B, Esposito S, Razi C H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory. Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2016; 4(1): e31039. doi.org/10.5812/pedinfect.31039.

4. Samsygina G.A. *Frequently ill children*. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 160. (In Russ.)
5. Romantsov M.G. Frequently ill children: medical and psychological support, rehabilitation and adaptation to an educational institution. *Bulletin of Science and Education*. 2016; 8(20):76—80. (In Russ.)
6. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii =Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(2):72—77. doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77 (In Russ.)
7. Acute respiratory viral infection (ARVI), clinical recommendations. The Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2021:42. (in Russ.)
8. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2024:364. (in Russ.)
9. Kankasova M.N., Mokhova O.G., Pozdeyeva O.S. Frequently illing children: an infectiologist's viewpoint. *Practical Medicine. 2014; 85(9):67—71*. (in Russ.)
10. Deryusheva A.V., Lvova I.I., Legotina N.S. Program rationale of treatment and prevention in children with frequent respiratory diseases. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(1):15—20. doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-15-20 (In Russ.)
11. Levchin A.M., Tretyakevich Z.N., Ibisheva A.Kh., Eskerova Z.T., Danilova A.I., Levchina E.A., Gogotov V.E., Kozyreva N.O. Combination therapy and rehabilitation of children with recurrent respiratory diseases. *Medicine and Healthcare*: proceedings of the V International Scientific Conference (Kazan, May 2017), 2017:50—52. (In Russ.)
12. Vanina V.A. Principles of recovery of sickly children (brief literature report). *J. of New Medical Technologies*. 2017; 1. *DOI: 10.12737/25087* (In Russ.)
13. Erbutaeva L.T. Immunocorrective therapy in optimizing the process of treatment and prevention of diseases in frequently ill children. *A Young Scientist*. 2020; 7(297): 296—297. (In Russ.)
14. Schaad U B, Esposito S, Razi C H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory. Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2016; 4(1): e31039. doi.org/10.5812/pedinfect.31039.

Статья поступила 27.01.2025

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.

BY 4.0

Коклюш у новорожденных

Россина А. Л.[1], Чуелов С. Б.[1], Кондратенко Н. В.[2], Гужавина А. А.[2], Жиркова Ю. В.[2], Нассер М. М.[2], Фомушкина А. А.[2], Попова О. П.[3], Шамшева О. В.[1]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва
[2]Детская городская клиническая больница №9 им Г. Н. Сперанского, Москва, Россия
[3]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Актуальность проблемы коклюша у новорожденных обусловлена тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. **Целью** работы является изложение имеющихся в литературе данных, касающихся причин неблагоприятного течения коклюша у новорожденных, проиллюстрированных собственными клиническими примерами, а также обобщение путей решения данной проблемы. **Материалы и методы:** проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 10 лет, в том числе, Интернет-ресурсов и приведены собственные клинические наблюдения за новорожденными с коклюшем. **Заключение**. Коклюш у новорожденных и детей первых месяцев жизни развивается по причине отсутствия у них материнских противококлюшных антител. Заболевание нередко протекает тяжело, заканчиваясь летальным исходом. Профилактика коклюша у новорожденных и грудных детей должна включать обязательную вакцинацию беременных женщин во 2-м или 3-м триместре беременности.

Ключевые слова: коклюш, дети, новорожденные, беременные, вакцинация

Whooping cough in newborns

Rossina A. L.[1], Chuelov S. B.[1], Kondratenko N. V.[2], Guzhavina A. A[2], Zhirkova Yu. V.[2], Nasser M. M.[2], Fomushkina A. A.[2], Popova O. P.[3], Shamsheva O.V .[1]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[2]Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russia
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The relevance of the problem of whooping cough in newborns is due to the severity of clinical manifestations and high mortality. **The aim** of the work is to present the data available in the literature on the causes of the unfavorable course of whooping cough in newborns, illustrated by our own clinical examples, as well as to summarize the ways to solve this problem. **Materials and methods:** a review of domestic and foreign literature over the past 10 years, including Internet resources, was conducted and our own clinical observations of newborns with whooping cough are presented. **Conclusion.** Whooping cough in newborns and children of the first months of life develops due to the absence of maternal anti-whooping cough antibodies. The disease is often severe, ending in death. Prevention of whooping cough in newborns and infants should include mandatory vaccination of pregnant women in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy.

Keywords: whooping cough, children, newborns, pregnant women, vaccination

Для цитирования: Россина А.Л., Чуелов С.Б., Кондратенко Н.В., Гужавина А.А., Жиркова Ю.В., Нассер М.М., Фомушкина А.А., Попова О.П., Шамшева О.В. Коклюш у новорожденных. Детские инфекции. 2025; 24(1):33-36. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-33-36

For citation: Rossina A.L., Chuelov S.B., Kondratenko N.V., Guzhavina A.A., Zhirkova Yu.V. , Nasser M.M. , Fomushkina A.A. , Popova O.P., Shamsheva O.V. Whooping cough in newborns. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2025; 24(1):33-36. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-33-36

Информация об авторах:

Россина Анна Львовна (Rossina A.L.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ; rosann@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-5914-8427
Чуелов Сергей Борисович (Chuelov S.B.), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ; chuelovsb@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6737-4184
Кондратенко Наталья Владимировна (Kondratenko N.V.), клинический фармаколог ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского; dgkb9@zdrav.mos.ru; https://orcid.org/0000-0001-6137-2359
Гужавина Анастасия Анатольевна (Guzhavina A.A.), заведующий кабинетом эпидемиологического мониторинга ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; врач-эпидемиолог; GuzhavinaAA@zdrav.mos.ru; https://orcid.org/0000-0003-2820-7065
Жиркова Юлия Викторовна (Zhirkova Ju.V.), заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского, врач-анестезиолог-реаниматолог; д.м.н., профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ZhirkovaYV@zdrav.mos.ru; https://orcid.org/0000-0001-7861-6778
Фомушкина Анастасия Александровна (Fomushkina A.A.), врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского; FomushkinaAA@zdrav.mos.ru; https://orcid.org/0009-0000-9713-4264
Нассер Марианна Мохаммед Абдул Маджид (Nasser M.M.), врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского; NasserMM@zdrav.mos.ru; https://orcid.org/0000-0002-9080-7419
Попова Ольга Петровна (Popova O.P.), д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО; doctorpopova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-0335-2752
Шамшева Ольга Васильевна (Shamsheva O.V.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; ch-infection@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6033-6695

Коклюш — острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое *Bordetella pertussis*, передающееся воздушно-капельным путем, характеризующееся длительным приступообразным судорожным (спазматическим) кашлем, поражением дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем [1].

Коклюш у детей 1-го года жизни, особенно у новорожденных, протекает тяжело. Инкубационный период укорочен до 4—5 дней, катаральный — до 1 недели. В отдельных случаях катаральный период вообще может отсутствовать, и болезнь сразу начинается с приступов спазматического кашля, который у детей первых месяцев жизни нередко не сопровождается репризами. Приступ кашля состоит из коротких навязчивых кашлевых толчков с задержкой дыхания, покраснением лица, цианозом носогубного треугольника и апноэ. Часто во время кашля возникает рвота. В ряде случаев у грудных детей наблюдаются эквиваленты приступов кашля в виде спазматического чиханья, обычно заканчивающегося кровотечением из носа. У недоношенных детей, а также у детей с поражением ЦНС апноэ возникают чаще и могут быть длительными. Дети 1-го года жизни особенно чувствительны к недостатку кислорода, у них чаще, чем у детей

более старшего возраста, наблюдаются тяжелые расстройства газообмена с явлениями гипоксемии и гипоксии и развитием энцефалопатии [1].

Целью работы является изложение имеющихся в литературе данных, касающихся причин неблагоприятного течения коклюша у новорожденных, проиллюстрированных собственными клиническими примерами, а также обобщение путей решения данной проблемы.

Материалы и методы исследования

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 10 лет, в том числе, Интернет-ресурсов и приведены собственные клинические наблюдения за новорожденными с коклюшем.

Результаты и их обсуждение

Проводимая вакцинация против коклюша не ставит целью искоренение инфекции как таковой, а обеспечивает защиту от тяжелых форм болезни и предотвращает развитие летальных исходов. При этом передача инфекции продолжается за счет легких и атипичных форм [2]. В РФ вакцинация на первом году и ревакцинация в 18 месяцев при отсутствии бустерной вакцинации подростков и взрослых мало влияют на циркуляцию возбудителя в окружающей среде, которая находится на достаточно высоком уровне, способствуя формированию естественной защиты [3]. Поствакцинальный иммунитет не является пожизненным, снижается через 3 года и исчезает через 10—12 лет [4]. Подъем заболеваемости носит циклический характер с пиками, отмечающимися каждые 2—5 лет [5]. Количество случаев коклюша на территории РФ в 2021 году составило 1,1 тыс., в 2022 году — 3,2 тыс. [6]. Следует учитывать, что показатели истинной и регистрируемой заболеваемости устойчиво расходятся в 3—5 раз по причине сложностей клинической и лабораторной диагностики коклюша [7].

Причиной роста заболеваемости коклюшем также является недостаточный и несвоевременный охват детей профилактическими прививками против коклюша, несоблюдение интервалов между прививками и незаконченный курс вакцинации, широкое применение, в т.ч. для первичной иммунизации, ацеллюлярных вакцин, изменение антигенной характеристики циркулирующих штаммов *Bordetella pertussis* с появлением более вирулентных штаммов, «ускользающих» от поствакцинального иммунитета [2, 5, 7].

У детей показатели заболеваемости снижаются от возрастной группы до 1 года к группе 3—6 лет, с последующим подъемом. Наиболее высокая летальность наблюдаются у детей младше 2—3-х месяцев жизни, которые не достигли прививочного возраста, имеют недостаточную концентрацию противококлюшных антител, полученных трансплацентарно от матери, и лишены собственных поствакцинальных антител. Смертность от коклюша на первом году жизни во всем мире была оценена примерно 400 на миллион новорожденных, или около 56 000 летальных исходов ежегодно [8].

Проведенные исследования показали, что неблагоприятным прогностическим фактором является сочетание коклюша и CMV-инфекции [9].

По данным эпидемиологической службы ДГК №9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы, в 2023 году в стационаре находилось 239 детей с диагнозом «Коклюш». Из них 101 ребенок был в возрасте до 1 года, в том числе 16 новорожденных. При неонатальном коклюше были отмечены два летальных исхода, которые далее приводятся в виде клинических примеров. Получено информированное согласие.

Клинический случай 1. В первом случае девочка 29 дней жизни была госпитализирована в нашу клинику 05.08.2023 на 4 сутки заболевания с жалобами на кашель с репризами, затруднение дыхания, бледность кожи. Из анамнеза известно, что у матери и старшей сестры ребенка отмечались клинические проявления «острого респираторного заболевания (ОРЗ)». При поступлении состояние тяжелое за счет с выраженных проявлений дыхательной недостаточности. По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония; в гемограмме регистрировался гиперлейкоцитоз до 69 тыс./мкл при 53% лимфоцитов, 9% палочкоядерных нейтрофилов, без значимого повышения гуморальной активности (СРБ 9,2 мг/л, прокальцитонин 0,23 нг/мл). Начато лечение, включающее антибактериальную терапию (ампициллин+сульбактам), и оксингенотерапию.

С учетом отсутствия положительной динамики на фоне стартовой терапии, сохраняющейся дыхательной недостаточности, через 13,5 часов после поступления в инфекционное отделение ребенок переведен в отделение реанимации новорожденных. Проведена коррекция лечения с подключением амикацина, азитромицина, дексаметазона, трансфузий внутривенного иммуноглобулина, продолжена патогенетическая и симптоматическая терапия. На фоне интенсификации лечения была отмечена некоторая положительная динамика с уменьшением дыхательной недостаточности, сохраняющаяся в течение 12 часов, однако в дальнейшем регистрировалось быстрое нарастание дыхательной недостаточности с остановкой дыхания, потребовавшее протезирования функций внешнего дыхания — в 04:30 06.08.2023 ребенок был интубирован, начата ИВЛ с дальнейшей коррекцией респираторной поддержки с подключением высокочастотной осциляторной вентиляции легких (ВЧОВЛ).

Несмотря на эскалацию лечебных мероприятий, коррекцию антибактериальной терапии (комбинация ампициллин+сульбактам и амикацин заменена на комбинацию меропенем и ванкомицин), подключение антифунгальной терапии, состояние больной продолжало ухудшаться, прогрессировали проявления выраженной дыхательной и полиорганной недостаточности, в 16:30 06.08.2023 зафиксирована критическая брадикардия. Несмотря на проводимые в полном объеме реанимационные мероприятия, витальные функции не восстановились, в 17:00 06.08.2023 констатирована биологическая смерть.

Посмертно получены результаты прижизненных лабораторных исследований: в мазке со слизистой зева обнаружена ДНК *Bordetella pertussis* (+++); не найдены ДНК микоплазмы, хламидий, уреаплазмы, аденовируса, бокавируса, РНК вирусов гриппа, парагриппа, метапневмовируса, коронавирусов, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, SARS-CoV-2. В крови методом ПЦР выявлены ДНК CMV, *Candida krusei*; не найдены ДНК пневмококка, стафилококков, пиогенного стрептококка, *Streptococcus agalactiae, Pseudomonas aeruginosa*. При бактериологическом исследовании в посевах крови рост микрофлоры не выявлен, в посевах из зева и с поверхности опрелости кожи промежности получен рост *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus*, с кожи — *Candida albicans*.

При аутопсии обнаружены признаки сливной серозно-лейкоцитарной пневмонии с десквамативным компонен-

том, продуктивного трахеобронхита и перибронхита, рассеянные ателектазы и очаговые кровоизлияния в легких, серозный плеврит, выраженная дистрофия нефротелия с явлениями некроза части клеток извитых канальцев, дистрофия паренхиматозных органов, серозный лептоменингит, отек вещества головного мозга и мягкой мозговой оболочки, двусторонний гидроторакс, асцит, анасарка, продуктивный эпимиокардит, цитомегалический сиалоаденит, продуктивный гепатит низкой степени гистологической активности. Выявлялись множественные аномалии развития внутренних органов: гипоплазия хрящевого аппарата субсегментарных бронхов, персистирующие миокардиальные синусоиды, фибромиксоматозная гиперплазия клапанного эндокарда, фиброэластоз эндокарда левого предсердия, незидиодисплазия, микронодулярная гиперплазия коры надпочечников, акцидентальная инволюция вилочковой железы в фазе инверсии слоев.

Таким образом, у ребенка из семейного очага отмечено развитие тяжелой формы коклюша. Заболевание осложнилось присоединением вторичной бактериальной и грибковой инфекции. Неблагоприятным фоном служило наличие врожденных множественных аномалий развития внутренних органов (причиной которых могла явиться внутриутробная CMV-инфекция). Смерть наступила в результате тяжелого течения полиэтиологического инфекционного процесса с субтотальным вовлечением легочной ткани, манифестацией дыхательной недостаточности 3 степени, сердечно-сосудистой, церебральной недостаточности, развитием отека-набухания головного мозга.

Второй пациент госпитализирован в нашу клинику в возрасте 29 дней жизни на 7 сутки заболевания с жалобами на приступообразный кашель, субфебрилитет, цианоз кожных покровов.

Клинический случай 2. Ребенок от IV беременности и родов. Заболел 01.11.23, когда появился кашель, с 02.11.23 отмечался субфебрилитет, далее кашель приобрел приступообразный характер, получал симптоматическое лечение. Из эпиданамнеза известно, что мать ребенка перенесла «ОРЗ» примерно за месяц до рождения ребенка, на текущий момент члены семьи здоровы. 07.11.23 у больного появилась синюшность кожных покровов, госпитализирован в ОРИТ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского в тяжелом состоянии за счет с выраженных проявлений респираторной недостаточности и инфекционного токсикоза. В гемограмме регистрировался гиперлейкоцитоз до 87,6 тыс./мкл со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, 33% лимфоцитов, отмечалось повышение СРБ до 220,9 мг/л, прокальцитонина до 5,5 нг/мл. По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония.

Начато лечение, включающее антибактериальную терапию (цефоперазон+сульбактам, кларитромицин, ванкомицин), антифунгальную терапию, введение дексаметазона, бутамирата, оксигенотерапию, выполнена трансфузия внутривенного иммуноглобулина, инициировано протезирование функции внешнего дыхания, ребенок переведен на ИВЛ, а затем — на высокочастотную (ВЧ) ИВЛ. Несмотря на проводимую терапию отмечалась отрицательная клинико-лабораторная динамика за счет нарастания проявлений синдрома системной воспалительной реакции, развития полиорганной дисфункции (дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, церебральной и энтеральной недостаточности), регистрировалось нарастание провоспалительных маркеров (прокальцитонин — до 111,77 нг/мл), гиперлейкоцитоз до 96 тыс/мкл.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование: в мазке со слизистой зева обнаружена ДНК *Bordetella pertussis* (+++), в крови — ДНК CMV (++).

Проведена коррекция лечения с эскалацией стартовой антибактериальной терапии (назначены меропенем и линезолид), подключением специфической антицитомегаловирусной терапии (ганцикловир), с учетом выраженной дыхательной недостаточности продолжена ВЧ ИВЛ с использованием перкуссионной установки; с 17:00 08.11.2023 отмечено появление и нарастание артериальной гипотензии, подключена кардиотоническая поддержка. По контрольной рентгенограмме от 08.11.2023 диагностирован правосторонний пневмоторакс, ателектаз средней доли левого легкого, в связи с чем в 22:00 был установлен плевральный дренаж.

На фоне интенсификации лечения была отмечена некоторая положительная динамика лабораторных показателей со снижением к 09.11.2024 уровня СРБ до 128,6 мг/л, прокальцитонина до 54,28 нг/мл, однако состояние оставалось крайне тяжелым за счет прогрессирующей полиорганной (дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, церебральной) недостаточности, учитывая явления анурии, азотемии, принято решение о проведении продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ).

В динамике состояние больного продолжало ухудшаться, прогрессировали проявления выраженной дыхательной и полиорганной недостаточности, в 19:3009.11.2023 зафиксирована критическая брадикардия, начато проведение полного комплекса реанимационных мероприятий, направленных на восстановление жизненно важных функций, ПВВГФ приостановлена по критическому нарастанию сердечно-легочной недостаточности. Несмотря на проводимые в полном объеме реанимационные мероприятия, витальные функции не восстановились, и в 20:05 09.11.2023 констатирована биологическая смерть.

При патологоанатомическом исследовании обнаружены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии смешанной вирусно-грибково-бактериальной этиологии, (аутопсийное микробиологическое исследование легкого — рост *Staphylococcus aureus, Candida glabrata*), двустороннего экссудативного плеврита, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, иммунодефицитного состояния (гиподисплазия вилочковой железы с явлениями преждевременного жирового метаморфоза). Сопутствующее заболевание — врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением легких, головного мозга (подострый энцефалит, эпендиматит).

Таким образом, смерть ребенка 30 дней жизни с иммунодефицитным состоянием, врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекцией наступила на 9 сутки заболевания коклюшем в результате прогредиентного течения генерализованной вирусно-грибково-бактериальной инфекции, тяжелой двусторонней пневмонии, сердечно-сосудистой, церебральной недостаточности.

Заключение

Приведенные данные литературы, а также результаты собственных клинических наблюдений убедительно доказывают особую тяжесть течения коклюша у новорожденных и детей первых месяцев жизни, у которых отсутствуют

материнские антитела против коклюша. Так, проведенные исследования показали, что более половины обследованных беременных женщин не имеют защитного титра антител против коклюша, а у серопозитивных женщин по определенным причинам отмечается постепенное снижение концентрации IgG к третьему триместру беременности [3].

Для предотвращения заражения младенцев коклюшем была предложена стратегия «кокона» — немедленная вакцинация родильниц и всех тесно контактирующих с ребенком лиц, которая в изолированном виде оказалась недостаточно эффективной. В 2011 году в США впервые было предложено вакцинировать непосредственно беременных женщин для защиты новорожденных и грудных детей путем трансплацентарного переноса материнских антител. Впоследствии к данной стратегии профилактики коклюша присоединились десятки стран на разных континентах [8].

Вакцинацию обычно рекомендуют проводить во втором-третьем триместре беременности (чаще на сроке 27—36 недель) [10]. В некоторых странах срок вакцинации был установлен с 16 по 32 неделю беременности для предупреждения коклюша у недоношенных детей без неблагоприятного влияния на защиту доношенных детей [11]. Большинство исследований показали, что вакцинация беременных женщин характеризовалась 90%-ой эффективностью в предотвращении заболевания коклюшем у детей в возрасте до 3 месяцев с последующим снижением показателей эффективности [8]. Вакцинацию рекомендовано проводить во время каждой беременности, независимо от сроков проведения предшествующей вакцинации [5]. Также следует провести вакцинацию всем членам семьи и другим лицам, осуществляющим уход за ребенком минимум за 2 недели до предстоящего контакта с новорожденным [10]. Доказательств неблагоприятных последствий для плода при вакцинации беременных женщин против коклюша нет.

Шагом вперед в профилактике коклюша у детей первых месяцев жизни в России можно считать изложенную в клинических рекомендациях МЗ РФ по ведению нормальной беременности позицию по вакцинации беременных против коклюша во 2-м или 3-м триместрах, но не позднее 15 дней до даты родов, однако только при высоком риске инфицирования, который конкретно не определен [12].

Нам представляется целесообразным сделать вакцинацию беременных обязательной, хотя, вероятно, определенным препятствием служит отсутствие отечественных ацеллюлярных вакцин. Также, основываясь на опыте зарубежных стран, для снижения общего уровня заболеваемости коклюшем следует рассмотреть вопрос о введении в календарь профилактических прививок бустерных доз ацеллюлярной противококлюшной вакцины детям 4—7 лет, подросткам (14—16 лет) и, выборочно или тотально, взрослым.

Список литературы:

1. Инфекционные болезни у детей. Под редакцией Учайкина В.Ф., Шамшевой О.В. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2022:920.
2. Алексеева И.А., Перелыгина О.В., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Гаврилова Н.А., Колышкина Е.Д., Тутукова В.И. Эпидемиологический процесс коклюша в Российской Федерации. Медицинский альманах. 2019; 3—4(60):24—32. DOI: http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2019-3-24-32
3. Кригер Е.А., Самодова О.В., Титова Л.В. Иммунитет к коклюшу у беременных женщин и факторы, ассоциированные с серонегативным статусом. Инфекция и иммунитет. 2021; 11(1):131—136. doi: 10.15789/2220-7619-ITP-1406
4. Fung T.-H., Cherk S. W.-W. A review of five young infants with pertussis. *Journal of Paediatric Respirology and Critical Care*. 2006; 2(1):10—13.
5. Decker M.D., Edwards K.M. Pertussis (Whooping Cough). *J. Infect Dis.* 2021; 224:S310—S320. doi: 10.1093/infdis/jiaa469.
6. Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. Росстат. М., 2023:179.
7. Костинов А.М., Костинов М.П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста. Инфекция и иммунитет. 2018; 8(3):284—294. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-284-294
8. Kandeil W., van den Ende C., Bunge E.M., Jenkins V.A., Ceregido M.A., Guignard A. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. *Expert Rev. Vaccines*. 2020; 19(7):621—638. doi: 10.1080/14760584.2020.1791092.
9. Петрова М.С., Попова О.П., Борисова О.Ю., Абрамова Е.Н., Вартанян Р.В., Келли Е.И. Коклюш у детей раннего возраста. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 6:19—24. doi: 10.17816/EID40704
10. Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(3):e153—e157. doi: 10.1097/AOG.0000000000002301.
11. Харит С.М., Константинова Ю.Е. Международный опыт вакцинации беременных против коклюша (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2021; 13(1):29—37. doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-29-37
12. Нормальная беременность: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2023.

References:

1. Infectious diseases in children. Ed. by Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. M .: «GEOTAR-Media», 2022:920. (In Russ.)
2. Alekseeva I.A., Perelygina O.V., Nikityuk N.F., ObukhovYu.I., Gavrilova N.A., Kolyshkina E.D., Tutukova V.I. Epidemiological process of pertussis in the Russian Federation. *Medical Almanac*. 2019; 3—4(60):24—32. (In Russ.) doi.org/10.21145/2499-9954-2019-3-24-32
3. Krieger E.A., Samodova O.V., Titova L.V. Pertussis immunity in pregnant women and factors associated with seronegative status. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(1):131—136. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-ITP-1406
4. Fung T.-H., Cherk S. W.-W. A review of five young infants with pertussis. *Journal of Paediatric Respirology and Critical Care*. 2006; 2(1):10—13.
5. Decker M.D., Edwards K.M. Pertussis (Whooping Cough). *J. Infect Dis.* 2021; 224:S310—S320. doi: 10.1093/infdis/jiaa469.
6. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Collection. Rosstat. M., 2023.:179. (In Russ.)
7. Kostinov A.M., Kostinov M.P. Pertussis Incidence And The Effect Of Revaccination Of Preschool And School Children. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018; 8(3):284—294. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-284-294
8. Kandeil W., van den Ende C., Bunge E.M., Jenkins V.A., Ceregido M.A., Guignard A. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis. *Expert Rev. Vaccines*. 2020; 19(7):621—638. doi: 10.1080/14760584.2020.1791092.
9. Petrova M.S., Popova O.P., Borisova O.Y., Abramova E.N., Vartanyan R.V., Kelli E.I. Pertussis In Children Of Early Age. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012; 17(6):19—24. (In Russ.) doi: 10.17816/EID40704
10. Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(3):e153—e157. doi: 10.1097/AOG.0000000000002301.
11. Kharit S.M., KonstantinovaYu.E. International practice in vaccination of pregnant women against pertussis (a review). *Journal Infectology*. 2021; 13(1):29—37. (In Russ.) doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-29-37
12. Normal pregnancy. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. (In Russ.)

Статья поступила 27.11.2024

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

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

CC BY 4.0

Пути заражения ВПЧ у девочек разного возраста

Караченцова И. В.[1], Сибирская Е. В.[1,2,3,4], Денисовец В. М.[1], Чернышева М. Ю.[1], Нурматова А. Ф.[1]

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова, Москва, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва
[3]Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
[4]ФМБА России, Москва

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой вирус с двухцепочечной кольцевой ДНК, поражающий эпителий кожных покровов и слизистых оболочек. ВПЧ принадлежит семейству *Papillomaviridae*. Некоторые типы ВПЧ, особенно высокого онкогенного риска, могут приводить к развитию рака шейки матки, рака влагалища и вульвы у женщин, рака анального канала, а также орофарингеального рака как у женщин, так и мужчин. ВПЧ низкого онкогенного риска, в свою очередь, могут вызывать аногенитальные кондиломы, либо в детском возрасте приводят к развитию такого заболевания как ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз. ПВИ является самой распространённой в мире инфекцией, передаваемой половым путём. Но существуют и другие, не менее значимые пути передачи: вертикальный (от матери к ребенку), горизонтальный, включающий в себя инфицирование через инокулированные предметы и поверхности (фомиты), гетероинокуляцию и аутоинокуляцию (путь самозаражения — передача вируса из одного участка тела в другой).

В данном литературном обзоре рассмотрены данные фундаментальных исследований и клинических исследований, которые показывают, что ВПЧ может выживать далеко за пределами своего хозяина и потенциально может передаваться не только половым путем.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, вертикальный путь передачи, горизонтальный путь передачи, гетероинокуляция, аутоинокуляция, передача через фомиты

Mechanisms of HPV transmission among girls of different ages

Karachentsova I. V.[1], Sibirskaya E. V.[1,2,3,4], Denisovets V. M.[1], Chernysheva M. Y.[1], Nurmatova A. F .[1]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
[2]Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
[3]Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
[4]Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

Human papillomavirus infection is an infectious disease caused by the human papillomavirus (HPV). Some types of HPV, especially high oncogenic risk types, can lead to cervical cancer, vaginal and vulvar cancer, anal cancer, and oropharyngeal cancer. HPV of low oncogenic risk, in turn, can cause anogenital warts or juvenile recurrent respiratory papillomatosis in childhood. Human papillomavirus infection is the most common sexually transmitted infection in the world. However, there are other important ways of transmission: vertical (from mother to child), horizontal, including infection through inoculated objects and surfaces (fomites), heteroinoculation and autoinoculation (self-infection is the way of virus transmission from one part of the body to another).

In this literature review we analysed data from basic research and clinical studies that show that HPV can survive far beyond its host and potentially can be transmitted not only in sexual contact.

Keywords: human papillomavirus infection, human papillomavirus, nonsexual transmission, vertical transmission, horizontal transmission, heteroinoculation, autoinoculation, fomite transmission

Для цитирования: Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Денисовец В.М., Чернышева М.Ю., Нурматова А.Ф. Пути заражения ВПЧ у девочек разного возраста. Детские инфекции. 2025; 24(1):37-42. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-37-42

For citation: Karachentsova I.V., Sibirskaya E.V., Denisovets V.M., Chernysheva M.Y., Nurmatova A.F. Mechanisms of HPV transmission among girls of different ages. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2025; 24(1):37-42. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-37-42

Информация об авторах:

Караченцова Ирина Васильевна (Karachentsova I.V.), к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста г. Москвы; 5053104@list.ru; https://orcid.org/0000-0002-0254-690X

Сибирская Елена Викторовна (Sibirskaya E.V.), д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. академика Г.М. Савельевой ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделением гинекологии РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста ФМБА России; elsibirskaya@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-4540-6341

Денисовец Вероника Михайловна (Denisovets V.M.), студент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; denisovetss@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0003-9747-2345

Чернышева Мария Юрьевна (Chernysheva M.Y.), ординатор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; mariiachernysheva21@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6450-3905

Нурматова Азиза Фарходжоновна (Nurmatova A.F.) , студент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; nurmatova1707@gmail.com; https://orcid.org/0009-0006-3817-0322

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) — это инфекционная патология, вызываемая вирусами папилломы человека (ВПЧ).

Вирус папилломы человека представляет собой вирус с двухцепочечной кольцевой ДНК и принадлежит семейству *Papillomaviridae*. Данный вирус является эпителиотропным,

поражающим плоский эпителий (кожные покровы и слизистые оболочки). Иногда папилломавирусная инфекция может развиваться без выраженных симптомов, однако некоторые типы ВПЧ, особенно с высоким онкогенным потенциалом, могут приводить к развитию рака шейки матки, рака влагалища и вульвы у женщин, рака анального канала, а также орофарингеального рака, который встречается как у женщин, так и у мужчин. Типы ВПЧ с низким онкогенным риском (чаще всего 6 и 11) обычно вызывают образование аногенитальных кондилом, а у детей могут привести к развитию ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза [1]. Передача ВПЧ половым путём является наиболее распространённой среди населения, но существуют и другие пути передачи, которые будут рассмотрены в данном литературном обзоре.

Этиология и патогенез. На сегодняшний день выделяется более 400 генотипов ВПЧ, и большинство из этих вирусов влияют на человека. Большая часть случаев инфицирования ВПЧ (70—90%) проходит без видимых симптомов и носит транзиторный характер — вирус самостоятельно элиминируется через 1—2 года [2, 3]. Однако иногда вирус может оставаться латентным или реактивироваться в условиях снижения имунной защиты человека, и такая персистирующая инфекция (либо повторяющиеся случаи инфицирования) способна привести к развитию заболевания [2, 3, 4]. Считается, что 4,5—5,2% случаев рака во всем мире связаны именно с ВПЧ [5, 6], что составляет более 630 000 новых случаев рака ежегодно. При этом ВПЧ является причиной 8,6% всех случаев рака у женщин [6].

На основании метаанализа данных по частоте встречаемости различных типов ВПЧ при раке все они были разделены на группы по степени онкогенного риска. ВПЧ низкого риска (типы 6, 11, 40, 42, 43, 44, 45, 61, 70, 72, 81, 108) в значительной степени ответственны за кожные, аногенитальные бородавки, и развитие ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза, а ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) индуцируют развитие орофарингеальной плоскоклеточной карциномы [7] и аногенитального рака, включая рак анального канала, шейки матки, влагалища и вульвы у женщин. Наиболее частыми типами во всем мире являются 16 (3,2%), 18 (1,4%), 31 (0,8%) и 58 (0,7%), все онкогенные папилломавирусы [8, 9]. Рак шейки матки занимает четвертое место среди всех видов онкологических заболеваний у женщин во всем мире. ВПЧ 16 типа обуславливает половину случаев рака шейки матки, а вместе с типом 18 составляет 70% случаев [8].

ВПЧ подразделяется на слизистые и кожные типы. Слизистые типы инфицируют слизистые оболочки и могут способствовать развитию неоплазии шейки матки, а также образованию аногенитальных кондилом как у детей, так и у взрослых. Кожные типы поражают плоский эпителий кожи и провоцируют появление обычных бородавок, подошвенных бородавок и плоских бородавок, которые чаще всего возникают на руках, лице и ногах [10]. ВПЧ-ассоциированные заболевания, локализующиеся в области гениталий, чаще встречаются у сексуально активных подростков и взрослых, а аногенитальные бородавки могут развиваться в любом возрасте. Помимо этих кожных ВПЧ-инфекций, ВПЧ-ассоциированные заболевания слизистой оболочки полости рта и гортани также являются типичными детскими заболеваниями, особенно периода новорожденности и первого года жизни, так как дети заражаются вертикальным путём во время родов [10].

Пути передачи ВПЧ. Пути передачи вируса у детей, не ведущих половую жизнь, отличаются от полового. Так как ПВИ — самая распространённая в мире инфекция, передаваемая половым путём [11], то передача при половом контакте является наиболее часто встречаемой, но есть множество исследований, предполагающие и иные пути передачи. Можно предположить несколько потенциальных путей передачи инфекции ВПЧ у детей, включая вертикальную передачу от матери к новорожденному, и горизонтальный перенос, а именно ауто- и гетероинокуляцию, сексуальное насилие и, возможно, непрямую передачу через фомиты — предметы, бывшие в контакте с патогенными микроорганизмами.

Вертикальная передача ВПЧ от матерей к младенцам

Пренатальная передача. Внутриутробная передача ВПЧ, также известная как пренатальная передача, является одним из предполагаемых путей передачи ВПЧ плоду [12]. ДНК ВПЧ была выявлена в образцах плаценты [13, 14, 15], амниотической жидкости [13, 16] и плодных оболочках [17]. Заражение плода может происходить через небольшие повреждения в плодных оболочках, либо через плаценту, её ткани или пуповинную кровь.

У беременных частота выявления различных типов ВПЧ в целом выше, чем в среднем в популяции, и варьируется от 30 до 65%, тогда как инфицирование ВПЧ с высоким онкогенным риском наблюдается у 20—30% [18, 19]. В крупном когортном исследовании [15] оценивалась конкордантность ВПЧ у матерей и новорождённых путём изучения концентрации и типов вируса как в сыворотке крови, так и в цитологии цервикального мазка, а также определялись факторы риска вертикальной передачи. В ходе исследования были получены цервикально-влагалищные образцы и ткани материнской и плодовой частей плаценты. Исследование показало, что 14% образцов оказались положительными на наличие ВПЧ, причем вирусные частицы были выявлены с обеих сторон плаценты. В большинстве случаев генотип совпадал с тем, который был получен из цервикально-влагалищных образцов беременных женщин [15].

В исследовании Rombaldi et al. [14] ВПЧ обнаруживался в 24,5% (12 из 49) образцов плаценты у женщин с положительным результатом теста на ВПЧ, взятого из цервиковагинального канала. Кроме того, положительные результаты на ВПЧ были получены в семи образцах, взятых из родовых путей, плаценты и у новорожденных, что указывает на возможность передачи ВПЧ внутриутробно. Наиболее часто встречались типы 16, 6, 83 и 39.

Перинатальная передача. Во время родов прямой контакт плода с инфицированными ВПЧ клетками половых путей матери, главным образом влагалища и шейки матки, может привести к перинатальной передаче [12].

В систематическом обзоре и метаанализе Chatzistamatiou et al. оценивалась передача ВПЧ, согласованная по типу: наличие генитальных кондилом и положительных тестов на ВПЧ цервикально-влагалищных образцов матерей, в сочетании с положительными тестами конъюнктивальных, буккальных, глоточных и генитальных мазков новорожденных свидетельствуют о перинатальной передаче ВПЧ [20], и в данном исследовании суммарная частота перинатальной

передачи оценивалась в 25%. Соответствие между типами ВПЧ образцов матери и плода подтверждает теорию вертикальной передачи [20, 21].

Таким образом, при доказанном инфицировании женщин ВПЧ увеличивается риск вертикальной передачи плоду через родовые пути.

Вертикальная передача ВПЧ от матери к ребёнку при кесаревом сечении. В исследовании, выполненном Castellsagué et al., наблюдали новорожденных, у которых при рождении был выявлен положительный результат на ДНК ВПЧ, и проводили им повторные тесты при последующих визитах [22]. У более чем 80% младенцев дальнейшие тесты на ВПЧ, выполненные спустя шесть недель, дали отрицательный результат, что означает, что кесарево сечение не обеспечивает полной профилактики передачи вируса плоду.

Согласно еще нескольким исследованиям [23, 24, 25] кесарево сечение не следует проводить исключительно для предотвращения передачи ВПЧ-инфекции новорожденному. Кесарево сечение показано женщинам с аногенитальными кондиломами в том случае, если выход из малого таза затруднен или если роды через естественные родовые пути могут привести к обильному кровотечению [23, 24].

Существуют исследования, подтверждающие выявление данного вируса в околоплодных водах даже при ненарушенной целостности плодного пузыря [19]. Полученные данные демонстрируют, что при инфицировании преимущественно поражается синцитиотрофобласт ворсин хориона и материнские клетки [18]. Эти результаты подтверждают, что ВПЧ способен передаваться внутриутробно через амниотическую жидкость, и проведение кесарева сечения не всегда предотвращает вертикальную передачу вируса.

Во многих случаях передача возбудителя от матери ребенку протекает без каких-либо клинических признаков, ведь инфекция может быть связана с контаминацией или поражением верхних слоев кожи, которые в норме могут отторгаться в течение первых дней жизни [26], но у отдельных детей могут наблюдаться серьёзные осложнения. Длительное присутствие ВПЧ, главным образом 6 и 11 типов, в клетках слизистой оболочки ротовой полости ребёнка может стать причиной формирования доброкачественного новообразования гортани — ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани, приводящего к затруднению дыхания и требующего оперативного лечения.

Неполовой горизонтальный путь передачи. В литературе также имеются данные о горизонтальном пути передачи ВПЧ: от кожи к коже или от кожи к слизистой оболочке [27]. Передача таким путем может происходить при гетероинокуляции, аутоинокуляции (самозаражение — передача вируса из одного участка тела в другой) или через фомиты (предметы, бывшие в контакте с патогенными микроорганизмами) [28]. Но независимо от того, как был приобретен ВПЧ, повреждение эпителия по-прежнему считается основной общей чертой всех путей передачи. Эпителиальные микроссадины позволяют вирусу проникнуть в базальный слой кожи.

Передача через фомиты. В данном литературном обзоре мы рассматриваем данные фундаментальных исследований и клинических исследований, которые показывают, что ВПЧ может выживать далеко за пределами своего хозяина и потенциально может передаваться путем, отличным от полового.

ВПЧ относятся к стойким вирусам, нечувствительным к воздействию высоких температур и высушиванию (они сохраняют до 30% своей инфекционной активности даже после семидневной дегидратации [29]). Этот вирус может жить несколько дней на различных поверхностях, предметах одежды, а также на регулярно применяемом гинекологическом оборудовании, таком как коробки с перчатками, тюбики со смазкой, рукоятки кольпоскопов и рукоятки ламп [30, 31]. Доказано, что гигиенические меры неэффективны для предотвращения передачи ВПЧ, поскольку исследования, в которых оценивались образцы ВПЧ на зараженном медицинском оборудовании (после обычной дезинфекции), показали, что они по-прежнему положительны, особенно для типа 16 [30], и было показано, что ВПЧ устойчив к инактивации глутеральдегидом (ГТА), который в основном используется в лечебных учреждениях и применяется как противомикробное средство широкого спектра действия [31]. Соответственно, многие из современных дезинфицирующих средств, используемых для защиты от микроорганизмов из окружающей среды или от внутрибольничных инфекций, неэффективны для нейтрализации ВПЧ.

Принимая во внимание то, что ВПЧ является чрезвычайно стабильным вирусом, который устойчив к обычным дезинфицирующим средствам, можно сделать вывод, что данный вирус способен передаваться через инокулированные предметы и поверхности (фомиты) и, таким образом, привести доводы в пользу горизонтальной передачи ВПЧ.

Аутоинокуляция. Аутоинокуляция также описана в исследованиях как один из потенциальных путей передачи ВПЧ. Аутоинокуляция (или самоинокуляция) — это самозаражение путём переноса вируса из одного участка тела в другой. Например, прикосновение рук к области гениталий, заражённых вирусом папилломы человека при кожной форме заболевания, или контакт поражённого участка кожи со слизистой оболочкой полости рта может привести к генитальному и оральному ВПЧ соответственно, что характерно для детей младшего возраста [32, 33].

Возникновение генитальной папилломавирусной инфекции человека (ВПЧ) было проспективно изучено с помощью процедуры кольпоскопии у 43 девушек, не ведущих половую жизнь [34]. По кольпоскопическим критериям распространенность ВПЧ-инфекции составила 51,1% у девственниц и, вероятнее всего, способом заражения была аутоинокуляция.

Также данный путь передачи был подробно описан в исследованиях ВПЧ у детей с остроконечными кондиломами без сексуального насилия в анамнезе [35]. В исследовании рассматриваются дети с развившимися конъюнктивальными папилломами, ассоциированными с ВПЧ 6 и 11 типа, и основным механизмом заражения считается самозаражение через контакт глаз с загрязненными, инфицированными ВПЧ, руками.

Гетероинокуляция. Гетероинокуляция в основном наблюдается среди членов семьи, и передача вируса может происходить при поцелуях и других несексуальных контактах, таких как смена подгузников или купание [28]. Вирус довольно длительно персистирует в полости рта [36], поэтому предполагается, что кондиломы, находящиеся в ротовой полости (и, в меньшей степени, на руках) влияют на передачу вируса. При этом пути передачи можно передать не только ВПЧ низкого онкогенного риска, но и высокого, такие как типы 16 и 18 [12]. Остроконечные кондиломы иногда могут локализоваться на соске и ареоле [37, 38]. Это может при-

вести к горизонтальной передаче ВПЧ от матерей к младенцам во время грудного вскармливания.

Эпидемиология. В связи с тем, что регулярное тестирование на ВПЧ среди детей не проводится, имеющихся данных об инфицированности этим вирусом в раннем возрасте недостаточно для точных эпидемиологических заключений. Исследование, проведённое в Финляндии, продемонстрировало, что доля детей, рождённых от матерей, изначально не имевших ВПЧ, составляла 21%, 38% и 21% через 12, 24 и 36 месяцев наблюдения соответственно. Это говорит о том, что дети могли заразиться ВПЧ уже в течение жизни [39]. У детей, чьи матери имели положительные тесты на ВПЧ, серопозитивность детей варьировалась в пределах 9—25%, 8—38% и 0—33% в зависимости от различных типов ВПЧ через 12, 24 и 36 месяцев соответственно [39]. В исследовании, опубликованном Cason J. и Mant C.A., уровень распространения ВПЧ среди детей различного возраста составлял 15—44% на 2005 год [40]. На сегодняшний день отсутствует общая оценка глобальной эпидемиологической ситуации по ВПЧ-инфекции среди детей, хотя имеющиеся данные указывают на довольно высокий уровень инфицирования ВПЧ в младенческом и детском возрастах, что требует серьезного подхода к вопросам профилактики.

Заключение

Папилломовирусная инфекция является самой распространённой в мире инфекцией, передающейся половым путем. Однако обнаружение вируса папилломы человека у людей, никогда не вступавших в половые контакты, а также у новорождённых и детей, указывает на существование иных способов передачи этой инфекции.

Инфекция ВПЧ может передаваться от матери к ребенку (т.е. вертикальная передача), что может происходить пренатально или перинатально. Инфекция ВПЧ может привести к тяжелым осложнениям у матерей и их детей. Распространенность ВПЧ среди беременных женщин во всем мире высока, поражая матерей и новорожденных как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Кроме того, ВПЧ-инфекция у девочек раннего возраста может быть вызвана горизонтальной передачей от сверстников, родителей и родственников, а также инфицирование может произойти через инокулированные предметы и поверхности (фомиты). В том числе дети могут заражаться путем аутоинокуляции, то есть переносить вирус с одной части тела на другую. Таким образом, девочки подвержены риску заражения двумя основными путями: вертикальным и горизонтальным. Но нельзя исключать еще один путь — сексуальное насилие.

Однако, поскольку специфической терапии (специфического противовирусного препарата) от этой инфекции еще не найдено, вакцинация является наиболее эффективным способом профилактики [9]. Содействие более глубокому пониманию широкой общественностью очевидных преимуществ вакцинации может создать положительное отношение к вакцине и развеять мифы о ложных побочных эффектах.

Список литературы:

1. Derkay CS, Bluher AE: Update on recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019; 52(4):669—679. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.011
2. Steben M., Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007; 107:S2—S5. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.067.
3. Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract. Res. *Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 47: 14—26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
4. Кинзикеева Э. Р., Болис Д., Ливерани К. А. Папилломавирусная инфекция. История открытия, эпидемиология, факторы риска. Медицинский вестник Башкортостана. 2009.
5. Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Bruni L., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Plummer M., et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012; 30 (Suppl. 5):F12—F23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
6. De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer.* 2017; 141:664—670. doi: 10.1002/ijc.30716.
7. Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Порханов В.А., Мурашко Р.А., Бодня В.Н., Макарова Ю.М. Орофарингеальная карцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека: тенденции эпидемиологии и методы выявления вируса в опухоли. Опухоли головы и шеи. 2018; 8(3):77—83.)
8. La Rosa G. Papillomavirus. In: Global Water Pathogen Project. Rose JB and Jiménez-Cisneros B (eds) (Meschke J.S. and Girones R. (eds) Part 3 Viruses). Michigan State University, E. Lansing, MI, Unesco, 2016.
9. Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Фомина М.М., Дядик Т.Г. Состояние репродуктивной системы девочек-подростков после вакцинации против вируса папилломы человека с использованием четырехвалентной вакцины. Педиатрическая фармакология. 2024; 21(2): 111—118. https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2716
10. Fabbrocini G., S. Cacciapuoti and G. Monfrecola. Human Papillomavirus Infection in Child. *The Open Dermatology Journal.* 2009; 3:111—16.
11. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda G-A, Zhou Y and Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front. Public Health. 2020;* 8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028
12. Ardekani A., Taherifard E., Mollalo A., Hemadi E., Roshanshad A., Fereidooni R., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Farid-Mojtahedi M., Razavi M.,

References:

1. Derkay CS, Bluher AE: Update on recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2019; 52(4):669—679. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.011
2. Steben M., Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007; 107:S2—S5. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.067.
3. Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract. Res. *Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 47: 14—26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
4. Kinzikeeva E.R., Bolis D., Liverani C.A. Human papillomavirus infection. Natural history, epidemiology, risk factors. *Medicinskii Vestnik Bashkortostana.* 2009. (In Russ.)
5. Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Bruni L., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Plummer M., et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012; 30(Suppl. 5): F12—F23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
6. De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer.* 2017; 141:664—670. doi: 10.1002/ijc.30716.
7. Stukan' A.I., Chukhray O.Yu., Porkhanov V.A., Murashko R.A., Bodnya V.N., Makarova Yu.M. Human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma: trends in epidemiology and methods for detecting the virus in tumors. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2018; 8(3):77—83. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-3-77-83.
8. La Rosa G. Papillomavirus. In: Global Water Pathogen Project. Rose JB and Jiménez-Cisneros B (eds) (Meschke J.S. and Girones R. (eds) Part 3 Viruses). Michigan State University, E. Lansing, MI, Unesco, 2016.
9. Karachentsova I.V., Sibirskaya E.V., Fomina M.M., Dyadik T.G. The state of the reproductive system of adolescent girls after vaccination against human papillomavirus using a quadrivalent vaccine. *Pediatric Pharmacology.* 2024; 21(2):111—118. (In Russ.) doi.org/10.15690/pf.v21i2.2716.
10. Fabbrocini G., S. Cacciapuoti and G. Monfrecola. Human Papillomavirus Infection in Child. *The Open Dermatology Journal.* 2009; 3:111—16.
11. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda G-A, Zhou Y and Jin T. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front. Public Health. 2020;* 8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028
12. Ardekani A., Taherifard E., Mollalo A., Hemadi E., Roshanshad A., Fereidooni R., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Farid-Mojtahedi M., Razavi M.,

and Rostami A. Human Papillomavirus Infection during Pregnancy and Childhood: A Comprehensive Review. *Microorganisms.* 2022 Oct; 10(10):1932. Published online 2022 Sep 28. doi: 10.3390/microorganisms10101932.
13. Ardekani A., Sepidarkish M., Mollalo A., Afradiasbagharani P., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Farid-Mojtahedi M., Mahjour S., Almukhtar M., Nourollahpour Shiadeh M., et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2022:e2374. doi: 10.1002/rmv.2374.
14. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J., Zimmermann E., Losquiavo K.P. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virol. J.* 2008; 5:106. doi: 10.1186/1743-422X-5-106.
15. Trottier H., Mayrand M.H., Coutlйe F., Monnier P., Laporte L., Niyibizi J., Carceller A.M., Fraser W.D., Brassard P., Lacroix J., et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res.* 2016; 2:145—152. doi: 10.1016/j.pvr.2016.07.001.
16. Zouridis A., Kalampokas T., Panoulis K., Salakos N., Deligeoroglou E. Intrauterine HPV transmission: A systematic review of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298:35—44. doi: 10.1007/s00404-018-4787-4.
17. Wang X., Zhu Q., Rao H. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin. Med. J.* 1998; 111:726—727.
18. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В., Кещьян Л.В., Лазарева И.Н. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(2):30—36.
19. Zgura A.F., Bratila E., Vladareanu S. Transplacental Transmission of Human Papillomavirus. *Maedica.* 2015; 10:159—162.
20. Chatzistamatiou K., Sotiriadis A., Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission—A meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2016; 36:10—14. doi: 10.3109/01443615.2015.1030606.
21. Koskimaa H.M., Waterboer T., Pawlita M., Grйnman S., Syrjдnen K., Syrjдnen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J. Pediatr.* 2012; 160:837—843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
22. Castellsague X., Drudis T., Cacadas M.P., Goncй A., Ros R., Pйrez J.M., Quintana M.J., Mucoz J., Albero G., de Sanjosй S., et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: A prospective study in Spain. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9:74. doi: 10.1186/1471-2334-9-74.
23. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 64:1—137.
24. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., Dashe J.S., Hoffman B.L., Casey B.M., Spong C.Y. Williams Obstetrics. 25th ed. McGraw-Hill Education; New York, NY, USA: 2018. Neoplastic Disorders.
25. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:645—52.
26. Society C.P. Skin care for your baby. *Paediatr. Child. Health.* 2007; 12:245—251. doi: 10.1093/pch/12.3.245.
27. Petca A., Borislavschi A., Zvanca M.E., Petca R.C., Sandru F., Dumitrascu M.C. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review) Exp. *Ther. Med.* 2020; 20:186. doi: 10.3892/etm.2020.9316.
28. Benjamin L.T., Levy M., Ofori A. Condylomata Acuminata (Anogenital Warts) in Children. UpToDate; Waltham, MA, USA: 2014.
29. Casalegno JS, Le Bail Carval K, Eibach D, Valdeyron ML, Lamblin G, Jacquemoud H, Mellier G, Lina B, Gaucherand P, Mathevet P, et al. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: An underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One.* 2012; 7(e48137) doi: 10.1371/journal.pone.0048137.
30. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, Catarino R, Jacot-Guillarmod M, Menoud PA, Guerry F, Achtari C, Sahli R, Vassilakos P, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sex Transm Infect.* 2016; 92:19—23. doi: 10.1136/sextrans-2014-051977.
31. Meyers J, Ryndock E, Conway MJ, et al. Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69:1546—50.
32. Syrjanen S., Puranen M. Human Papillomavirus Infections in Children: The Potential Role of Maternal Transmission. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2000; 11:259—274. doi: 10.1177/10454411000110020801.
33. Sonnex C., Strauss S., Gray J.J. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex. Transm. Infect.* 1999; 75: 317—319. doi: 10.1136/sti.75.5.317.

and Rostami A. Human Papillomavirus Infection during Pregnancy and Childhood: A Comprehensive Review. *Microorganisms.* 2022 Oct; 10(10):1932. Published online 2022 Sep 28. doi: 10.3390/microorganisms10101932.
13. Ardekani A., Sepidarkish M., Mollalo A., Afradiasbagharani P., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Farid-Mojtahedi M., Mahjour S., Almukhtar M., Nourollahpour Shiadeh M., et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2022:e2374. doi: 10.1002/rmv.2374.
14. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J., Zimmermann E., Losquiavo K.P. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virol. J.* 2008; 5:106. doi: 10.1186/1743-422X-5-106.
15. Trottier H., Mayrand M.H., Coutlйe F., Monnier P., Laporte L., Niyibizi J., Carceller A.M., Fraser W.D., Brassard P., Lacroix J., et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res.* 2016; 2:145—152. doi: 10.1016/j.pvr.2016.07.001.
16. Zouridis A., Kalampokas T., Panoulis K., Salakos N., Deligeoroglou E. Intrauterine HPV transmission: A systematic review of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298:35—44. doi: 10.1007/s00404-018-4787-4.
17. Wang X., Zhu Q., Rao H. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin. Med. J.* 1998; 111:726—727.
18. Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva NV, Mikaelian AV, Keshchyan LV, Lazareva IN. Role of papillomavirus infection in pregnancy pathology and outcome for the newborn: Current ideas. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;16(2):30-36. (In Russ.) doi.org/10.17116/rosakush201616230-36.
19. Zgura A.F., Bratila E., Vladareanu S. Transplacental Transmission of Human Papillomavirus. *Maedica.* 2015; 10:159—162.
20. Chatzistamatiou K., Sotiriadis A., Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission—A meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2016; 36:10—14. doi: 10.3109/01443615.2015.1030606.
21. Koskimaa H.M., Waterboer T., Pawlita M., Grйnman S., Syrjдnen K., Syrjдnen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J. Pediatr.* 2012; 160:837—843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
22. Castellsague X., Drudis T., Cacadas M.P., Goncй A., Ros R., Pйrez J.M., Quintana M.J., Mucoz J., Albero G., de Sanjosй S., et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: A prospective study in Spain. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9:74. doi: 10.1186/1471-2334-9-74.
23. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 64:1—137.
24. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., Dashe J.S., Hoffman B.L., Casey B.M., Spong C.Y. Williams Obstetrics. 25th ed. McGraw-Hill Education; New York, NY, USA: 2018. Neoplastic Disorders.
25. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:645—52.
26. Society C.P. Skin care for your baby. *Paediatr. Child. Health.* 2007; 12:245—251. doi: 10.1093/pch/12.3.245.
27. Petca A., Borislavschi A., Zvanca M.E., Petca R.C., Sandru F., Dumitrascu M.C. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review) Exp. *Ther. Med.* 2020; 20:186. doi: 10.3892/etm.2020.9316.
28. Benjamin L.T., Levy M., Ofori A. Condylomata Acuminata (Anogenital Warts) in Children. UpToDate; Waltham, MA, USA: 2014.
29. Casalegno JS, Le Bail Carval K, Eibach D, Valdeyron ML, Lamblin G, Jacquemoud H, Mellier G, Lina B, Gaucherand P, Mathevet P, et al. High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: An underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One.* 2012; 7(e48137) doi: 10.1371/journal.pone.0048137.
30. Gallay C, Miranda E, Schaefer S, Catarino R, Jacot-Guillarmod M, Menoud PA, Guerry F, Achtari C, Sahli R, Vassilakos P, et al. Human papillomavirus (HPV) contamination of gynaecological equipment. *Sex Transm Infect.* 2016; 92:19—23. doi: 10.1136/sextrans-2014-051977.
31. Meyers J, Ryndock E, Conway MJ, et al. Susceptibility of high-risk human papillomavirus type 16 to clinical disinfectants. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69:1546—50.
32. Syrjanen S., Puranen M. Human Papillomavirus Infections in Children: The Potential Role of Maternal Transmission. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2000;11:259—274. doi: 10.1177/10454411000110020801.
33. Sonnex C., Strauss S., Gray J.J. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex. Transm. Infect.* 1999; 75:317—319. doi: 10.1136/sti.75.5.317.

34. Tay SK, Ho TH, Lim-Tan SK. Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted? *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 1990; 30:240—242. doi: 10.1111/j.1479-828x.1990.tb03223.x.
35. Mammas IN, Dalianis T, Doukas SG, Zaravinos A, Achtsidis V, Thiagarajan P, Theodoridou M, Spandidos DA. Paediatric virology and human papillomaviruses: An update. *Exp Ther Med.* 2019; 17:4337—4343. doi: 10.3892/etm.2019.7516.
36. Campbell C.M.P., Kreimer A.R., Lin H.Y., Fulp W., O'Keefe M.T., Ingles D.J., Abrahamsen M., Villa L.L., Lazcano-Ponce E., Giuliano A.R. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: The HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer Prev. Res.* 2015; 8:190—196. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0296.
37. Zhang L.-W., Wang W.-J., Li C.-H., Xu L., Liu X.-Y., Zheng L., Liu D.-X. A Case of Condyloma Acuminatum on the Nipple Detected via Dermoscopy. *Int. J. Dermatol. Venereol.* 2020; 3:125—126. doi: 10.1097/01.JD9.0000563564.57133.50.
38. Saeki Y., Sato S., Okajima K., Ando N., Saeki H., Kawase M., Ito K., Nakagawa H., Ohtsuki M. Condyloma acuminatum of the nipple and areola. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53:e171—e172. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05727.x.
39. Syrjänen S., Waterboer T., Rintala M., Pawlita M., Syrjänen K., Louvanto K., Grenman S. Maternal HPV-antibodies and seroconversion to HPV in children during the first 3 years of life. *Sci. Rep.* 2022; 12:2227. doi: 10.1038/s41598-022-06343-z.
40. Cason J., Mant C.A. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J. Clin. Virol.* 2005; 32(Suppl. S1):S52—S58. doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.007.

34. Tay SK, Ho TH, Lim-Tan SK. Is genital human papillomavirus infection always sexually transmitted? *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 1990; 30:240—242. doi: 10.1111/j.1479-828x.1990.tb03223.x.
35. Mammas IN, Dalianis T, Doukas SG, Zaravinos A, Achtsidis V, Thiagarajan P, Theodoridou M, Spandidos DA. Paediatric virology and human papillomaviruses: An update. *Exp Ther Med.* 2019; 17:4337—4343. doi: 10.3892/etm.2019.7516.
36. Campbell C.M.P., Kreimer A.R., Lin H.Y., Fulp W., O'Keefe M.T., Ingles D.J., Abrahamsen M., Villa L.L., Lazcano-Ponce E., Giuliano A.R. Long-term persistence of oral human papillomavirus type 16: The HPV Infection in Men (HIM) study. *Cancer Prev. Res.* 2015; 8:190—196. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0296.
37. Zhang L.-W., Wang W.-J., Li C.-H., Xu L., Liu X.-Y., Zheng L., Liu D.-X. A Case of Condyloma Acuminatum on the Nipple Detected via Dermoscopy. *Int. J. Dermatol. Venereol.* 2020; 3:125—126. doi: 10.1097/01.JD9.0000563564.57133.50.
38. Saeki Y., Sato S., Okajima K., Ando N., Saeki H., Kawase M., Ito K., Nakagawa H., Ohtsuki M. Condyloma acuminatum of the nipple and areola. *Int. J. Dermatol.* 2014; 53:e171—e172. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05727.x.
39. Syrjänen S., Waterboer T., Rintala M., Pawlita M., Syrjänen K., Louvanto K., Grenman S. Maternal HPV-antibodies and seroconversion to HPV in children during the first 3 years of life. *Sci. Rep.* 2022; 12:2227. doi: 10.1038/s41598-022-06343-z.
40. Cason J., Mant C.A. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J. Clin. Virol.* 2005; 32(Suppl. S1):S52—S58. doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.007.

Статья поступила 25.11.2024

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

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

BY 4.0

Ранняя диагностика и тактика ведения пациентов с нарушением формирования пола

Селянина А. П., Козодаева В. И., Саркисян Е. А., Хохлова А. П., Комарова А. А., Нифатова Е. С., Шумилов П. В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва

Нарушения формирования пола — это врождённые состояния, характеризующиеся несоответствием между хромосомным, гонадным и анатомическим полом. В настоящее время выявлены генетические факторы, влияющие на развитие пола во время дифференцировки гонад, на биосинтез и действие половых гормонов. Частота встречаемости заболевания составляет 1 случай на 4500—5000 новорожденных, по этой причине каждый врач-педиатр столкнется с проблемой ведения новорождённого с атипичными гениталиями. Совершенствование методов пренатальной диагностики, в частности, применение неинвазивного пренатального тестирования, позволяет идентифицировать генетические мутации Y-хромосомы уже на 7 неделе беременности. В данной работе отражена этиологическая структура нарушений формирования пола — генетические мутации, отмечены диагностико-терапевтические особенности ведения пациентов с нарушением формирования пола. **Целью** работы является сбор и обобщение современных научных данных о нарушениях формирования пола с определением основных причин развития, методов диагностики и терапии заболевания в разных странах. **Материалы и методы**: выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме нарушений формирования пола в период с 2016 по 2024 годы. **Результаты**: приведена современная классификация нарушений формирования пола, основные синдромы и заболевания, клинические симптомы, актуальные методы диагностики. Подходы к терапии в разных странах различны, что позволит отечественным специалистам применить наиболее целесообразное лечение.

Ключевые слова: нарушения формирования пола, хромосомные аномалии, генетические нарушения, врожденные пороки развития, аномалии гениталий, заместительная терапия, неинвазивный пренатальный тест, генетические мутации

Early diagnosis and management of patients with gender formation disorders

Selyanina A. P., Kozodaeva V.I ., Sarkisyan H. A., Khokhlova A.P ., Komarova A. A., Nifatova E. S., Shumilov P. V.

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

Disorders of sex formation are congenital conditions characterized by a mismatch between chromosomal, gonadal and anatomical sex. Currently, genetic factors affecting the development of sex during gonad differentiation, biosynthesis and the action of sex hormones have been identified. The incidence of the disease is 1 case per 4,500—5,000 newborns, for this reason, every pediatrician will face the problem of managing a newborn with atypical genitalia. The improvement of prenatal diagnostic methods, in particular, the use of non-invasive prenatal testing, allows the identification of genetic mutations of the Y chromosome as early as 7 weeks of pregnancy. This work reflects the etiological structure of disorders of sex formation — genetic mutations, diagnostic and therapeutic features of the management of patients with impaired sex formation are noted. **The aim** of the work is to collect and summarize modern scientific data on gender formation disorders with the identification of the main causes of development, methods of diagnosis and therapy of the disease in different countries. **Materials and methods:** the analysis of modern domestic and foreign literature on the topic of gender formation disorders in the period from 2016 to 2024 was carried out. **Results:** the modern classification of disorders of sex formation, the main syndromes and diseases, clinical symptoms, and current diagnostic methods are presented. Approaches to therapy vary from country to country, which will allow domestic specialists to apply the most appropriate treatment.

Keywords: disorders of sex formation, chromosomal abnormalities, genetic disorders, congenital malformations, genital abnormalities, substitution therapy, non-invasive prenatal test, genetic mutations

Для цитирования: Селянина А.П, Козодаева В.И., Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Комарова А.А., Нифатова Е.С., Шумилов П.В. Ранняя диагностика и тактика ведения пациентов с нарушением формирования пола. Детские инфекции. 2025; 24(1):43-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-43-50

For citation: Selyanina A P., Kozodaeva V.I., Sarkisyan H. A., Khokhlova A.P., Komarova A. A., Nifatova E. S., Shumilov P.V. Early diagnosis and management of patients with gender formation disorders. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2025; 24(1):43-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-43-50

Информация об авторах:

Селянина Анна Павловна (Selyanina A.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; annaselyanina7@mail.ru; https://orcid.org/0009-0000-6764-0609

Козодаева Виталия Ильинична (Kozodaeva V.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; vitaliya.kozodaeva@gmail.com; https://orcid.org/0009-0000-0204-1365

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

Хохлова Анастасия Павловна (Khokhlova A.), ординатор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; nas.hohlova@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0004-6314-1086

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

Нифатова Екатерина Сергеевна (Nifatova E.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; nifatovaekaterinasergeevna@gmail.com; https://orcid.org/0009-0008-8016-8204

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

Нарушения формирования пола (НФП, по МКБ — Q56. Неопределенность пола и псевдогермафродитизм) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушениями, проявляющимися несоответствием между генетическим, гонадным и анатомическим полом ребенка [1].

Внешние проявления при различных вариантах НФП могут быть схожими, но комплекс обследований не всегда позволяет поставить точный диагноз. Существует вероятность ошибок на ранних этапах диагностики: неверное присвоение паспортного пола и, соответственно, неверная дальнейшая терапевтическая тактика, которая ведет к несогласию повзрослевших пациентов с присвоенным полом, что может стать причиной психических нарушений [1, 2]. Чем раньше установлен нозологический вариант НФП, тем успешнее станут действия, направленные на установление паспортного пола и определение тактики ведения ребенка [2]. Распространенность патологии в России не отличается от мировой и составляет 1 случай на 4500—5000 новорожденных [3].

Актуальность проблемы определяется распространенностью заболевания в популяции, трудностью верификации нозологического варианта и сложностью выбора пола воспитания [2, 4, 5].

Цель: анализ современных научных данных о нарушениях формирования пола с определением основных причин развития, методов диагностики и терапии заболевания.

Материалы и методы. Выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме НФП в период с 2016 по 2024 годы. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «нарушение формирования пола», «хромосомные аномалии», «генетические нарушения», «врожденные пороки развития», «аномалии гениталий», «заместительная терапия» с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, научной библиотеки eLibrary.Ru, а также клинического руководства общества медицины матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine).

Этиология. Нарушение дифференцировки гонад может быть вызвано группами причин: хромосомными, гоносомными вариациями числа копий генов и гормональными. Патологии половых хромосом могут быть обусловлены анеуплоидиями или же структурными дефектами. Структурные патологии X- и Y-хромосом прежде всего включают изохромосомы, делеции, дупликации, кольцевые хромосомы и транслокации [3].

Гоносомная группа причин НФП включает численные и/или структурные аномалии половых хромосом или гетерокариотипический (46, XX/46, XY) химеризм. При этом возникает дисбаланс X-сцепленных и Y-сцепленных генов, приводящий к нарушению формирования пола на уровне дифференцировки гонад. Аномалии гоносом могут приводить не только к НФП, но и к задержке физического и умственного развития [3, 6].

Среди гормональных причин НФП наиболее распространена врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) [7].

Основные механизмы нарушений антенатального процесса формирования пола. Физиологически процессы анатомического формирования пола, происходящие на ранних стадиях эмбриогенеза, представлены двумя основными этапами: этап формирования пола, когда под влиянием экспрессии группы генов происходит трансформация первичной бипотенциальной гонады в яичник или яичко, и этап половой дифференцировки, определяющий дальнейшее развитие внутренних и наружных половых органов под влиянием половых гормонов [8].

Начальное формирование мюллеровых и вольфовых протоков, урогенитального синуса и недифференцированных наружных половых органов идентичны у плодов с 46,XX и 46,XY кариотипами между 3-й и 5-й неделями эмбриогенеза [9]. На 5-й неделе целомические клетки, которым определено стать клетками Мюллера, образуют щель между гонадным и мезонефрическим гребнями, латеральнее вольфовых протоков. Затем эти клетки инвагинируют каудально, пока не достигнут вольфова протока, что требует экспрессии гена *WNT4* [10]. Мюллеровы протоки растут по направлению к урогенитальному синусу, пересекая протоки Вольфа вентрально, таким образом, в конечном итоге ложась медиально и сливаясь, давая начало маточно-влагалищному каналу по средней линии [11]. Удлинение мюллерова протока регулируется экспрессией гена *WNT9B* [12]. Гонадные гребни, урогенитальный синус и наружные половые органы являются бипотенциальными: могут развиваться как в женский, так и в мужской фенотип. Внутренние протоки унипотентны: мюллеровы протоки могут давать начало только женским структурам (фаллопиевым трубам, матке и верхней части влагалища), а вольфовы протоки могут дифференцироваться только в мужские структуры (придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки). Дифференцировка гонад в яичники или семенники на 7-й неделе эмбрионального развития зависит от генов: присутствие гена *SRY* на Y-хромосоме нарушает баланс между протестикулярными и проовариальными генами, запуская дифференцировку яичек [8, 13, 14]. Вследствие действия двух отдельных гормонов яичек, антимюллерова гормона (АМГ) и андрогенов, происходит дифференцировка внутренних протоков, урогенитального синуса и наружных половых органов. АМГ, секретируемый клетками Сертоли, провоцирует регрессию мюллеровых протоков на 8 и 9 неделе внутриутробного развития плода [15]. Андрогены, вырабатываемые клетками Лейдига, индуцируют стабилизацию и дифференцировку вольфовых протоков, а также вирилизацию урогенитального синуса и наружных половых органов между 8 и 13 неделями внутриутробного развития плода. Эти процессы, происходящие в первом триместре жизни плода, не зависят от гонадотропных гормонов гипофиза плода: базальная экспрессия АМГ определяется набором факторов, а выработка андрогенов регулируется плацентарным хорионическим гонадотропином (ХГЧ) [16]. Инсулиноподобный фактор 3 (ИФР-3), продуцируемый клетками Лейдига, участвует в опущении яичек [17].

При развитии яичника происходит инволюция вольфовых протоков из-за недостаточного местного воздействия тестостерона, и только конечная часть сохраняется в виде протока Гартнера. В отсутствие антимюллерова гормона, гликопротеина, секретируемого клетками Сертоли плода, мюллеровы протоки развиваются в проксимальную часть влагалища, матки и фаллопиевых труб. Несросшиеся головные отделы мюллеровых протоков образуют фаллопиевы трубы, тогда как хвостовые концы срастаются, образуя мочеточниково-влагалищный канал [1]. Соединение сросшихся хвостовых концов мюллеровых протоков и мочеполового синуса образует влагалище. Таким образом, проксимальные две трети влагалища имеют происхождение от мюллерова протока, а дистальная треть — от мочеполового синуса. При отсутствии повышенного уровня циркулирующих андрогенов не происходит слияния лабиально—мошоночных складок и увеличения клиторально-фаллической структуры [8, 18].

Основной гормональный механизм НФП представлен врождённой гиперплазией надпочечников. Это заболевание относится к группе аутосомно-рецессивных заболеваний, приводящих к гормональному дисбалансу, вызванному дефицитом ферментов стероидогенеза в надпочечниках. Наиболее распространенный тип врожденной гиперплазии надпочечников обусловлен дефицитом стероидной 21-гидроксилазы (21-OH). Её недостаточность ведет к избытку адренокортикотропного гормона (по механизму обратной отрицательной связи), стимулирующего корковый слой надпочечников, что приводит к его гиперплазии. При этом, из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы [7, 19].

Классификация и основные клинические проявления нарушений формирования пола. Среди нарушений формирования пола выделяют четыре группы на основании кариотипа и степени андрогенизации. В первую группу во-

шли нарушения дифференцировки гонад и хромосомные нарушения; во вторую — нормальный кариотип 46, XY в сочетании с недостаточной андрогенизацией; в третью — нормальный кариотип 46, XX с андрогенизацией; в четвертую группу включены синдромы, ассоциированные с НФП (табл. 1). При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать помимо заболеваний из трех раннее известных групп возможность комбинации нарушений формирования пола с другими синдромальными патологиями, отнесенными к четвертой группе — синдромы, ассоциированные с НФП [1, 8, 20—24].

Антенатальная диагностика нарушений формирования пола. Антенатальная диагностика включает в себя оценку принадлежности матери и плода к группе риска по развитию НФП. Факторами риска выступают: близкородственные браки, прием лекарственных препаратов матерью во время беременности (противосудорожные, гормональные препараты), вирилизация матери, плацентарная недостаточность, присутствие в семейном анамнезе таких заболеваний как ВГН, гипоспадия, крипторхизм, бесплодие [1, 25—30].

Дифференцировка гонад в яичники или семенники происходит на 7-й неделе эмбрионального развития и зависит от генов: присутствие гена *SRY* на Y-хромосоме нарушает баланс между протестикулярными и прооваариальными генами, запуская дифференцировку яичек. Проведение неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ, Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT) путем бесклеточного анализа ДНК материнской крови позволяет идентифицировать последовательность Y-хромосомы, содержащую ген *SRY* в крови матери уже на 7 неделе беременности [8, 13, 14, 31].

Таблица 1. Классификация и основные клинические характеристики нарушений формирования пола [1, 8, 20—24]
Table 1. Classification and main clinical characteristics of disorders of sex development [1, 8, 20—24]

Заболевание	Нарушение	Генитальные аномалии	Другие клинические проявления
Нарушения дифференцировки гонад и хромосомные нарушения			
Синдром Клайнфельтера	47, XXY	Односторонний или двусторонний крипторхизм, гипоплазия яичек, микропенис	Высокий рост, психические нарушения
Синдром Шерешевского-Тернера	45, X	Яичники в виде фиброзных тяжей без фолликулов, гипоплазия матки; мошонкообразные половые губы, малые половые губы и клитор недоразвиты; ИЛИ гипоплазия яичек, двусторонний крипторхизм.	Низкорослость, кожные складки на шее, щитообразная грудная клетка, вальгусная деформация локтевого сустава, гипоплазия ногтевых пластин, врождённые пороки сердца.
Трисомия по Х-хромосоме	47, XXX	Дисгенезия яичников и матки.	Высокий рост, психические нарушения.
Синдром Якобса	47, XYY	Крипторхизм, аномальное строение влагалища.	Высокий рост, умеренная задержка физического и психического развития.
Полная/неполная дисгенезия гонад	*SRY, SOX9, NR5A1, WT1, DHH* и др.	Гениталии имеют смешанное строение, наружные варьируют от гипертрофии клитора до одностороннего крипторхизма.	Низкорослость, дисморфия лица, кожные складки на шее, низкая линия роста волос.
Овотестикулярный синдром	Гоносомный мозаицизм 46,XX/46,XY.	Двуполые гонады, строение наружных половых органов зависит от гормональной активности яичников.	—
46, XY с недостаточной андрогинезацией			
Тестикулярная регрессия	Гоносомный мозаицизм, чаще по хромосоме Y	Внутренние гениталии имеют смешанное строение. Наружные — различной степени маскулинизации. Фенотип — женский.	Аномалии развития позвоночника, сердца, костей черепа.
Дефект ферментов синтеза тестостерона			
Липоидная врожденная гиперплазия надпочечников	*StAR*	Внутренние гениталиии — по мужскому типу, рудиментарны. Наружные — по женскому типу, влагалище оканчивается слепо.	Синдром потери соли с первых часов жизни.
Дефицит 3-β-гидроксистероид дегидрогеназы	*HSD3B2*	Внутренние гениталии — по мужскому типу, рудиментарны; наружные — расщепленная мошонка, промежностная гипоспадия.	Синдром потери соли с первых часов, дней жизни.
Дефицит 17α-гидроксилазы	*CYP17A1*	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу, рудиментарны; фенотип женский с различной степенью вирилизации от спаек половых губ до промежностной гипоспадии.	Артериальная гипертензия, гипокалиемия.

Продолжение таблицы 1.

Заболевание	Нарушение	Генитальные аномалии	Другие клинические проявления
Дефицит 17,20-лиазы	*CYP17A1*	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу, рудиментарны; фенотип наружных половых органов может варьировать от женского до мужского с микропенисом, расщепленной мошонкой и промежностной гипоспадией.	—
Дефицит 17β-гидрокси-стероид-дегидрогеназы	*HDS17B3*	Внутренние гениталии — по мужскому типу; наружные — по женскому типу. Может диагностироваться гипертрофия клитора и сращение губно-мошоночных складок.	—
Дефект метаболизма тестростерона			
Дефицит 5α-редуктазы 2	*SRD5A2*	Внутренние половые органы — по мужскому типу. Ткань предстательной железы отсутствует; наружные гениталии по женскому типу, слепо заканчивающееся влагалище, клиторомегалия.	—
46, XX с андрогенизацией			
Дисгенезия яичников	Гоносомный мозаицизм 45,X/46,XX, мутации генов *SF1, FSHR.*	Наличие тяжевидных гонад при нормальном развитии наружных половых органов по женскому типу.	Аменорея, первичное бесплодие, гипергонадотропный гипогонадизм.
Избыточный синтез андрогенов			
Дефицит 21-гидроксилазы	*CPY21A2*	Внутренние гениталии — по женскому типу; наружные — варьирует от нормального женского до нормального мужского.	—
Дефицит 11-β-гидроксилазы	*CYP11B1*	Внутренние гениталии — по женскому типу; наружные — варьирует от нормального женского до нормального мужского.	—
3-β-гидрокси-стероиддеги-дрогеназы	*HSD3B2*	Внутренние гениталии — по женскому типу; наружные — варьируют от нормального женского до нормального мужского.	—
Дефицит плацентарных ароматаз			
Дефицит плацентарных ароматаз	*CYP19A1*	Внутренние гениталии развиты по женскому типу; наружные — вирилизация	—
Синдромы, ассоциированные с НФП			
Синдром CHARGE МКБ-10: Q87.8 OMIM: 214800	*CHD7*	Гипоплазия гениталий (у девочек — гипоплазия половых губ, у мальчиков — крипторхизм, микропенис).	Пороки сердца, атрезия хоан, задержка роста и развития, аномалии развития органов слуха, реже гипопитуитаризм
Синдром Фрейзера МКБ-10: Q87.0 OMIM: 136680	*FRAS1, FREM2, GRIP1*	У девочек — аномалии половых губ, аплазия матки и влагалища, гипертрофия клитора; у мальчиков — гипоспадия, крипторхизм.	Хроническая почечная недостаточность
Синдром Аарского-Скотта МКБ-10: Q87.1 OMIM: 305400	*FGD1*	У мальчиков — шалевидная мошонка, крипторхизм.	Гипертелоризм, широкая переносица, развернутые кпереди ноздри, низко расположенные ушные раковины, клинодактилия V пальцев рук.
Синдром Корнелии де Ланге МКБ-10 — Q87.1 OMIM: 122470	*NIPBL* *SMC1A* *SMC3* *RAD21* *HDAC8*	У мальчиков — криптрорхизм, гипоспадия, микропенис	Олигофрения, микроцефалия, гирсутизм, развернутые кпереди ноздри, дефекты развития конечностей

Окончание таблицы 1.

Заболевание	Нарушение	Генитальные аномалии	Другие клинические проявления
Синдром WAGR МКБ-10: C64 OMIM: 612469	*PAX6 и WT1*	У девочек — гипоплазия матки и яичников, у мальчиков — крипторхизм, гипоспадия	Нефробластома, умственная отсталость
Синдром Робинова МКБ 10 — Q87.1 OMIM: 268310	*ROR2, WNT5A, DVL1*	У девочек — гипоплазия половых губ и клитора, у мальчиков — микропенис.	«Лицо плода», задержка роста.
Синдром Смита—Лемли—Опица МКБ 10 — Q87.1 OMIM: 270400	*DHCR7*	У девочек — гипертрофия клитора, у мальчиков — гипоспадия, крипторхизм.	Микроцефалия, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, птоз, синдактилия II—III пальцев стоп, задержка роста, умственная отсталость.

При недоступности НИПТ анализ кариотипа может быть выполнен с помощью биопсии ворсин хориона или клеток амниотической жидкости, полученных с 9—11 и с 15—20 недели беременности соответственно. Недостатками этих тестов по сравнению с НИПТ является то, что они проводятся на более поздних сроках беременности и связаны с повышенным риском выкидыша (от 0,5% до 3%) [32].

Постнатальная диагностика нарушений формирования пола. Для решения проблем постнатальной диагностики НФП, необходимо обеспечить разработку клинических рекомендаций по данной патологии [32—33].

Клиническая оценка должна начинаться с осмотра и пальпации гениталий для определения степени аномалии. Возможно использование шкалы для оценки наружных гениталий (External genitalia score, EGS, 2020), которая разработанной в 2020 году Европейским сотрудничеством в области науки и технологии для выявления пациентов с НФП [34]. Шкала представляет собой модифицированный индекс маскулинизации наружных гениталий по шкале EMS (Шкала степени маскулинизации наружных половых органов (External Masculinization Score, 2000) [35, 36].

Биохимические тесты первой линии включают измерение 17-гидроксипрогестерона, электролитов крови, определение уровня АМГ и гонадотропинов, а также цитогенетическое исследование и УЗИ брюшной полости. Следующим этапом оценки следует изучение специфических генов, участвующих в развитии гонад с помощью методов молекулярного исследования, включая секвенирование по Сэнгеру

Таблица 2. Подходы к терапии нарушения формирования пола в разных станах [1, 8, 20, 24, 41—44]
Table 2. Approaches to therapy of disorders of sex development in the world [1, 8, 20, 24, 41—44]

Страна	Тактика лечения
Россия	*Консервативная:* выбор пола как можно быстрее, родителями совместно с командой многопрофильных специалистов. *Для мальчиков:* начало терапии с 14 лет, в некоторых случаях с 12—13 лет (паспортный возраст), обязательно достижение костного возраста в 12 лет. Препарат выбора — смеси эфиров тестостерона (off-label). Стартовая доза — 50—75 мг/мес, с постепенным повышением дозы на 50 мг каждые 6—8 месяцев. После достижения дозировки 250 мг/мес, возможно использование пролонгированных форм тестостерона с инъекцией 1 раз в 3—4 мес. При поздней постановке диагноза/ при наличии выраженной диспропорциональности возможна инициация пубертата с высоких доз: 125—250 мг/3 нед. *Для девочек:* начало терапии с 11—12 лет. Препарат выбора — эстрадиол (синтетический) в форме трансдермальных пластырей. Стартовая доза для трансдермальных пластырей 0,25—0,5 мг/сут, для пероральных препаратов 0,5 мг/сут. Рекомендуется увеличение дозы эстрадиола в 2 раза каждые 6—8 месяцев до достижения взрослой заместительной дозы. Заместительные дозы при использовании трансдермальных препаратов 1—2 мг/сут, пероральных препаратов 1—4 мг/сут. После достижения удовлетворительной эстрогенизации с целью предотвращения гиперплазии эндометрия, установления регулярного менструального цикла рекомендуется использовать препараты микрогенизированного прогестерона с 10—14 по 20—24 день 28-дневного цикла. *Хирургическая* тактика ранняя: коррекция крипторхизма, удаление гонад вследствие риска малигнизации.
США	*Консервативная*: выбор пола — пациентом совместно с многопрофильной командой специалистов. Выжидательная тактика до начала пубертата. *Для мальчиков*: Начало терапии с 10—12 лет. Предпочтительно начинать с инъекций короткодействующих эфиров тестостерона (возможно использование тестостерона ундеканоата или трансдермальных систем). Стартовая доза 25—50 мг/мес с повышением дозы на 50 мг каждые 6—12 мес. После достижения дозы 150 мг/мес можно уменьшить интервалы между введениями инъекций до 2 нед. Взрослая доза — 200—250 мг/2 нед (для короткодействующих эфиров тестостерона) ИЛИ 1000 мг/10 недель (для пролонгированных форм тестостерона) ИЛИ 5—10 мг/сутки для трансдермальных препаратов тестостерона (гели, патчи), применяемых местно для индуцирования вторичных мужских половых признаков. *Для девочек:* начало терапии — с 9—11 лет. Препарат выбора — 17-бета-эстрадиол в форме трансдермальных пластырей или гелей (обход пресистемного метаболизма и удобство дозирования: разрезать пластырь или нанести небольшое количество геля проще, чем делить таблетку). Начальная доза для перорального введения — 5 мкг/кг/сутки. Каждые 6—12 месяцев: увеличение дозы до 10 мкг/кг/сут, затем до 15 мкг/кг/сут, затем до 20 мкг/кг/сут, до достижения взрослой дозы 1—2 мг/сут. *Хирургическая:* отсроченная тактика.

Окончание таблицы 2.

Страна	Тактика лечения
Испания	Выбор пола семьей вместе с командой специалистов, для каждого заболевания есть предпочтительный паспортный пол (указания носят рекомендательный характер). *Консервативная:* при надпочечниковой недостаточности —незамедлительная терапия гидрокортизоном. В случае замещения только половых гормонов нет определенного возраста начала терапии, предпочтительно в пубертатном возрасте по костному возрасту: для девочек — 11 лет, для мальчиков — 12 лет. *Для пациентов мужского пола:* предпочтительно начинать с низкодозовых инъекций короткодействующих эфиров тестостерона (возможно использование тестостерона ундеканоата или трансдермальных систем). Числовые значения не обозначены и находятся в процессе обсуждения, рекомендовано опираться на свежие мета-анализы *Для пациентов женского пола*: трансдермальные препараты эстрадиола — препараты выбора. При выборе перорального приема следует начинать с низких доз 0,1 мг/сутки, при нанесении на кожу пластырей — с доз 0,05—0,07 мкг/сутки. Дозу эстрадиола медленно увеличивают в течение 12—24 месяцев, после чего добавляют циклический гестаген (или после менархе). *Хирургическая* тактика — по принципу минимального вмешательства.
Австралия	*Консервативная:* применяется терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, для временного продления сроков принятия решения пациентом и его семьей в тех случаях, когда выработка эндогенных гормонов не соответствует половой идентичности и возрасту *Для индукции мужского полового развития* начинают с введения небольших доз тестостерона (например, эфиров тестостерона или энантата тестостерона) в дозе 50 мг внутримышечно каждый месяц с 12—13 лет. Каждые 6 месяцев дозу увеличивают на 25—50 мг до достижения взрослой ежемесячной поддерживающей дозы 250 мг. В качестве поддерживающей терапии могут использоваться инъекции тестостерона длительного действия (12—14 месяцев). *Для индукции женского полового развития* замещение эстрадиола предпочтительно начинать с 11 лет и постепенно увеличивать дозировку каждые несколько месяцев до взрослой дозы 2 мкг в день. После достижения взрослой дозы возможен переход на комбинированные препараты. В качестве альтернативы можно использовать применение трансдермального эстрадиола путем разрезания эстрогенового пластыря до соответствующего размера, обеспечивая дозу 0,05—0,07 мкг/кг. Прогестерон добавляется только при наличии матки. *Хирургическая:* обязательно удаление дисгенетичных гонад с целью предотвращения малигнизации, но после завершенного полового развития. Возможны пластические оперативные вмешательства для коррекции наружных половых органов, грудных и молочных желез, но после завершения полового развития.
Бразилия	*Консервативная:* подбор препаратов начинают в пубертатном периоде, после определения паспортного пола самим пациентом. До этого — терапия гонадотропин-рилизинг-гормоном (для продления времени на решение). *Для пациентов женского пола:* предпочтительны препараты 17-бета-эстрадиола в форме трансдермальных систем (пластыри, гели) для минимизации побочных эффектов и повышения биодоступности. Для пациентов с имеющейся маткой к препаратам эстрадиола добавляются препараты прогестерона для индуцирования менструального цикла: медроксипрогестерона ацетат, микронизированный прогестерон. *Для пациентов мужского пола:* внутримышечные инъекции, пероральный или трансдермальный тестостерон, топический дигидротестостерон для пациентов с нечувствительностью к андрогенам. Дозировки идентичны принятым в США. *Хирургическая* тактика отсроченная, по принципу невмешательства. Операции допустимы в случае удаления гонад (риск малигнизации) или в случае, если патология нарушает работу мочевыводящей системы.

[37]. Однако многие гены, вызывающие НФП, еще не идентифицированы [38].

Терапия. Основной сложностью является присвоение пола. В разных странах разные подходы к терапии, которые зависят от исторического контекста проблемы [24, 39, 40]. Однако целью данной работы является сравнение терапевтической и хирургической тактики лечения. В таблице 2 рассмотрены подходы к терапии в разных странах: России, Соединенных Штатах Америки, Испании, Бразилии и Австралии.

Исходя из данных, во всех странах идентична хирургическая тактика, однако разнится срок начала гормональной терапии как по костному возрасту, так и по предполагаемому возрасту начала пубертата. Во всех вышеуказанных странах специалисты едины во мнениях касательно препаратов первой линии: для тестостерона — смесь эфиров тестостерона, для эстрадиола — 17-бета-эстрадиол. Отличаются формы и терапевтические дозы препаратов первой линии. Основное различие заложено в выборе паспортного пола: в Европе, США, Испании и Бразилии сроки выбора индивидуальны, но пациент имеет юридическую возможность определить свой пол заново в пубертате или после совершеннолетия, в то время как в России паспортный пол должен быть определен как можно скорее родителями совместно с многопрофильной командой специалистов и последующие возможности к смене после определения малы [1, 8, 20, 24, 41—45].

Заключение

В настоящее время выделяют четыре группы нарушений формирования пола: нарушения дифференцировки гонад и хромосомные нарушения; нормальный кариотип 46, XY в сочетании с недостаточной андрогенизацией; нормальный кариотип 46, XX с андрогенизацией; в четвертую группу включены синдромы, ассоциированные с НФП. Основа успешного лечения — ранняя диагностика (анте- и пренатальная), время начала терапии разнится в вышеуказанных странах. Выбор тактики лечения зависит от желания самого пациента и его родителей. Для гормональной заместительной терапии препаратами выбора для индукции развития по мужскому и женскому типу являются смесь эфиров тестостерона и препараты 17-бета-эстрадиола соответственно. В настоящее время применение хирургического лечения, особенно необратимых манипуляций, максимально откладывается. Исключение составляют дисгенетичные гонады с риском малигнизации и нарушения, препятствующие нормальному функционированию мочеполовой системы.

Список литературы:

1. Проект клинических рекомендаций по ведению и терапии новорожденных с нарушением полового развития. 2016.
2. Никитина И.Л., Е.К. Кудряшова, А.М. Тодиева и др. К вопросу о своевременной диагностике нарушений формирования пола. Лечащий врач. 2020; 3:17—21. DOI 10.26295/OS.2020.83.45.002.
3. Опарина Н.В., Райгородская Н.Ю., Латышев О.Ю. и др. Тканевой гоносомный мозаицизм у пациентов с нарушением формирования пола, связанным с аномалиями дифференцировки гонад. Генетика. 2021. 57(11):306—1317. DOI: 10.31857/S0016675821110102.
4. Лиссауэр Т., А.А. Фанарофф, Л. Майалл, Дж. Фанарофф; пер. под ред. И.И. Рюминой. Наглядная неонатология. ГЭОТАР-Медиа, 2019:304.
5. Володин Н.Н., Д.Н. Дегтярев и др. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Том 2. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023:752. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752
6. Gardner, R.J.M. and Amor, D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 5th Edition, Oxford University Press, Oxford. 2018. DOI: 10.1093/med/9780199329007.001.0001.
7. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И. и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». Ожирение и метаболизм. 2021; 18(3): 345—382. DOI: 10.14341/omet12787
8. Christine A. Gleason Avery's Diseases of the Newborn, 11th Edition. Elsilver Copyright. 2024:1215-1237.
9. De Mello Santos T, Hinton BT. We, the developing rete testis, efferent ducts, and Wolffian duct, all hereby agree that we need to connect. *Andrology.* 2019 Sep; 7(5):581—587. DOI: 10.1111/andr.12631.
10. Ferrari MTM, Silva ESDN, Nishi MY, Batista RL, Mendonca BB, Domenice S. Testicular differentiation in 46,XX DSD: an overview of genetic causes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Apr 24; 15:1385901. DOI: 10.3389/fendo.2024.1385901.
11. Jia S, Zhao F. Single-cell transcriptomic profiling of the neonatal oviduct and uterus reveals new insights into upper Müllerian duct regionalization. *FASEB J.* 2024 May 15; 38(9):e23632. DOI: 10.1096/fj.202400303R.
12. Herlin MK. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: advancements and implications. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2024 Apr 18; 15:1368990. DOI: 10.3389/fendo.2024.1368990.
13. Baetens D, Verdin H, De Baere E, Cools M. Update on the genetics of differences of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun; 33(3):101271. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.005.
14. Mäkelä JA, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testis Development. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1; 40(4):857—905. DOI: 10.1210/er.2018-00140.
15. Rey RA. Clinical tools in the diagnosis of disorders of sex development: a switch from the hormonal to the genetics laboratory? *Adv Lab Med.* 2021 Nov 3; 2(4):463—467. DOI: 10.1515/almed-2021-0072.
16. Josso N, Rey RA. What Does AMH Tell Us in Pediatric Disorders of Sex Development? *Front Endocrinol* (Lausanne). 2020 Sep 8; 11:619. DOI: 10.3389/fendo.2020.00619.
17. Harrison SM, Bush NC, Wang Y, Mucher ZR, Lorenzo AJ, Grimsby GM et al. Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) Serum Concentration During Human Male Fetal Life. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2019 Sep 4; 10:596. DOI: 10.3389/fendo.2019.00596
18. Grinspon RP, Bergadá I, Rey RA. Male Hypogonadism and Disorders of Sex Development. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2020 Apr 15; 11:211. DOI: 10.3389/fendo.2020.00211.
19. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2023 Jan 21; 401(10372):227—244. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7.
20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 1112.
21. McElreavey K, Bashamboo A. Monogenic Forms of DSD: An Update. *Horm Res Paediatr.* 2023; 96(2):144—168. DOI: 10.1159/000521381
22. Van den Bergen JA, Robevska G, Eggers S, Riedl S, Grover SR, Bergman PBet al. Analysis of variants in GATA4 and FOG2/ZFPM2 demonstrates benign contribution to 46,XY disorders of sex development. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Mar; 8(3):e1095. DOI: 10.1002/mgg3.1095.
23. Mazen I, Mekkawy M, Kamel A, Essawi M, Hassan H, Abdel-Hamid M et al. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *Am J Med Genet A.* 2021 Jun; 185(6):1666—1677. DOI: 10.1002/ajmg.a.62129
24. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD) [Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)]. *An Pediatr* (Engl Ed). 2018 Nov; 89(5):315.e1—315.e19. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.06.009.

References:

1. Draft clinical guidelines for the management and treatment of newborns with disorders of sexual development. 2016. (in Russ.)
2. Nikitina I.L., E.K. Kudryashova, A.M. Todieva et al. On the issue of timely diagnosis of gender formation disorders. *Attending Physician.* 2020; 3:17—21. DOI 10.26295/OS.2020.83.45.002. (in Russ.)
3. Oparina N.V., N.Yu. Raigorodskaya, O.Yu. Latyshev et al. Tissue gonosomal mosaicism in patients with disorders of sex formation associated with anomalies of gonadal differentiation. *Genetics.* 2021. 57(11):1306—1317. DOI: 10.31857/S0016675821110102 (in Russ.)
4. Lissauer T., A.A. Fanaroff, L. Mayall, J. Fanaroff; translated by I.I. Ryumina. Visual Neonatology. M.: GEOTAR-Media, 2019:304. (in Russ.)
5. Volodin N.N., D.N. Degtyarev et al. Neonatology: National guidelines: in 2 vols. Vol.2. 2nd ed., reprint. and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2023:752. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NGC-2023-1-752 (in Russ.)
6. Gardner, R.J.M. and Amor, D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 5th Edition, Oxford University Press, Oxford. 2018. DOI: 10.1093/med/9780199329007.001.0001.
7. Mokrysheva N.G., Melnichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and Metabolism.* 2021; 18(3):345—382. DOI: 10.14341/omet12787. (in Russ.)
8. Christine A. Gleason Avery's Diseases of the Newborn, 11th Edition. Elsilver Copyright. 2024:1215-1237.
9. De Mello Santos T, Hinton BT. We, the developing rete testis, efferent ducts, and Wolffian duct, all hereby agree that we need to connect. *Andrology.* 2019 Sep; 7(5):581—587. DOI: 10.1111/andr.12631.
10. Ferrari MTM, Silva ESDN, Nishi MY, Batista RL, Mendonca BB, Domenice S. Testicular differentiation in 46,XX DSD: an overview of genetic causes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Apr 24; 15:1385901. DOI: 10.3389/fendo.2024.1385901.
11. Jia S, Zhao F. Single-cell transcriptomic profiling of the neonatal oviduct and uterus reveals new insights into upper Müllerian duct regionalization. *FASEB J.* 2024 May 15; 38(9):e23632. DOI: 10.1096/fj.202400303R.
12. Herlin MK. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: advancements and implications. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2024 Apr 18; 15:1368990. DOI: 10.3389/fendo.2024.1368990.
13. Baetens D, Verdin H, De Baere E, Cools M. Update on the genetics of differences of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun; 33(3):101271. DOI: 10.1016/j.beem.2019.04.005.
14. Mäkelä JA, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testis Development. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1; 40(4):857—905. DOI: 10.1210/er.2018-00140.
15. Rey RA. Clinical tools in the diagnosis of disorders of sex development: a switch from the hormonal to the genetics laboratory? *Adv Lab Med.* 2021 Nov 3; 2(4):463—467. DOI: 10.1515/almed-2021-0072.
16. Josso N, Rey RA. What Does AMH Tell Us in Pediatric Disorders of Sex Development? *Front Endocrinol* (Lausanne). 2020 Sep 8; 11:619. DOI: 10.3389/fendo.2020.00619.
17. Harrison SM, Bush NC, Wang Y, Mucher ZR, Lorenzo AJ, Grimsby GM et al. Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) Serum Concentration During Human Male Fetal Life. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2019 Sep 4; 10:596. DOI: 10.3389/fendo.2019.00596
18. Grinspon RP, Bergadá I, Rey RA. Male Hypogonadism and Disorders of Sex Development. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2020 Apr 15; 11:211. DOI: 10.3389/fendo.2020.00211.
19. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2023 Jan 21; 401(10372):227—244. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7.
20. Dedov I.I., G.A. Melnichenko. Endocrinology: national guidelines. 2nd ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2021:1112. (in Russ.)
21. McElreavey K, Bashamboo A. Monogenic Forms of DSD: An Update. *Horm Res Paediatr.* 2023; 96(2):144—168. DOI: 10.1159/000521381
22. Van den Bergen JA, Robevska G, Eggers S, Riedl S, Grover SR, Bergman PBet al. Analysis of variants in GATA4 and FOG2/ZFPM2 demonstrates benign contribution to 46,XY disorders of sex development. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Mar; 8(3):e1095. DOI: 10.1002/mgg3.1095.
23. Mazen I, Mekkawy M, Kamel A, Essawi M, Hassan H, Abdel-Hamid M et al. Advances in genomic diagnosis of a large cohort of Egyptian patients with disorders of sex development. *Am J Med Genet A.* 2021 Jun; 185(6):1666—1677. DOI: 10.1002/ajmg.a.62129
24. Guerrero-Fernández J, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) / desarrollo sexual diferente (DSD) [Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)]. *An Pediatr* (Engl Ed). 2018 Nov; 89(5):315.e1—315.e19. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.06.009.

development (DSD)]. *An Pediatr* (Engl Ed). 2018 Nov; 89(5):315.e1—315.e19. Spanish. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.06.009.
25. Liang Y, Wu H, He X, He X. Case Report: Aarskog-scott syndrome caused by FGD1 gene variation: A family study. *Front Genet.* 2022 Aug 16; 13:932073. DOI: 10.3389/fgene.2022.932073.
26. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018 Oct; 19(10):649—666. DOI: 10.1038/s41576-018-0031-0.
27. Smith CM, Guinon K, Bachir S, Tise CG. Fetal phenotype and diagnosis of autosomal dominant Robinow syndrome due to novel DVL1 variant. *Prenat Diagn.* 2024 Jul 9. DOI: 10.1002/pd.6632.
28. Sanghera AS, Zeppieri M. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
29. Becker D, Wain LM, Chong YH, et al. Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty — A case series. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29:173—7. DOI:10.1515/jpem-2015-0175.
30. Simpson H, Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. *Med* (United Kingdom) 2021; 49:507—11. DOI:10.1016/jmpmed.2021.05.012.
31. Ciocca G, Limoncin E, Carosa E, Di Sante S, Gravina GL, Mollaioli D et al. Is Testosterone a Food for the Brain? *Sex Med Rev.* 2016 Jan; 4(1):15—25. DOI: 10.1016/j.sxmr.2015.10.007.
32. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al.; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Jul; 14(7):415—429. DOI: 10.1038/s41574-018-0010-8.
33. Profeta G, Micangeli G, Tarani F, Paparella R, Ferraguti G, Spaziani M et al. Sexual Developmental Disorders in Pediatrics. *Clin Ter.* 2022 Sep-Oct; 173(5):475—488. DOI: 10.7417/CT.2022.2466.
34. Van Der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105. DOI:10.1210/clinem/dgz142.
35. Саприна Т.В., М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Е.В. Горбатенко; Неонатальная эндокринология. Аспекты клиники, диагностики, лечения: учебное пособие. Под ред. Т.В. Саприной. 2-е изд., перераб. и доп. Томск: Изд-во СибГМУ, 2024:236.
36. Lee PA, Fuqua JS, Houk CP, Kogan BA, Mazur T, Caldamone A. Individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part I. *J Pediatr Urol.* 2020 Apr; 16(2):230—237. DOI: 10.1016/j.jpurol.2020.02.013.
37. GarcíaAcero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol.* 2020 Jan; 13(4):169—178. DOI: 10.1159/000499274.
38. Yankulov K (2015) Book review: Epigenetics (second edition, eds. Allis, Caparros, Jenuwein, Reinberg). *Front. Genet.* 6:315. DOI: 10.3389/fgene.2015.00315.
39. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest.* 2016 Nov; 39(11):1207—1224. DOI: 10.1007/s40618-016-0482-0.
40. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Матевосян Т.А., Бадахова А.Б., Соколов А.Д. Реализация репродуктивной функции у пациенток с нарушением формирования пола (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2022; 28(2):3339. DOI: 10.17116/repro2022280213
41. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT et al. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1; 40(6):1547—1572. DOI: 10.1210/er.2019-00049.
42. Vora KA, Srinivasan S. A guide to differences/disorders of sex development/intersex in children and adolescents. *Aust J Gen Pract.* 2020 Jul; 49(7):417—422. DOI: 10.31128/AJGP-03-20-5266.
43. Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development — With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun; 33(3):101297. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101297.
44. Hemesath TP, de Paula LCP, Carvalho CG, Leite JCL, Guaragna-Filho G, Costa EC. Controversies on Timing of Sex Assignment and Surgery in Individuals With Disorders of Sex Development: A Perspective. *Front Pediatr.* 2019 Jan 10; 6:419.DOI: 10.3389/fped.2018.00419.
45. Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:253-66.

25. Liang Y, Wu H, He X, He X. Case Report: Aarskog-scott syndrome caused by FGD1 gene variation: A family study. *Front Genet.* 2022 Aug 16; 13:932073. DOI: 10.3389/fgene.2022.932073.
26. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018 Oct; 19(10):649—666. DOI: 10.1038/s41576-018-0031-0.
27. Smith CM, Guinon K, Bachir S, Tise CG. Fetal phenotype and diagnosis of autosomal dominant Robinow syndrome due to novel DVL1 variant. *Prenat Diagn.* 2024 Jul 9. DOI: 10.1002/pd.6632.
28. Sanghera AS, Zeppieri M. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
29. Becker D, Wain LM, Chong YH, et al. Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty — A case series. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29:173—7. DOI:10.1515/jpem-2015-0175.
30. Simpson H, Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. *Med* (United Kingdom) 2021; 49:507—11. DOI:10.1016/jmpmed.2021.05.012.
31. Ciocca G, Limoncin E, Carosa E, Di Sante S, Gravina GL, Mollaioli D et al. Is Testosterone a Food for the Brain? *Sex Med Rev.* 2016 Jan; 4(1):15—25. DOI: 10.1016/j.sxmr.2015.10.007.
32. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al.; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Jul; 14(7):415—429. DOI: 10.1038/s41574-018-0010-8.
33. Profeta G, Micangeli G, Tarani F, Paparella R, Ferraguti G, Spaziani M et al. Sexual Developmental Disorders in Pediatrics. *Clin Ter.* 2022 Sep-Oct; 173(5):475—488. DOI: 10.7417/CT.2022.2466.
34. Van Der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105. DOI:10.1210/clinem/dgz142.
35. Saprina T.V., M.A. Podporina, Y.S. Rafikova, E.V. Gorbatenko; edited by T.V. Saprino. Neonatal endocrinology. Aspects of clinic, diagnosis, treatment: textbook 2nd ed., reprint. and add. Tomsk: Publishing House of SibSMU, 2024:236. (in Russ.)
36. Lee PA, Fuqua JS, Houk CP, Kogan BA, Mazur T, Caldamone A. Individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part I. *J Pediatr Urol.* 2020 Apr; 16(2):230—237. DOI: 10.1016/j.jpurol.2020.02.013.
37. GarcíaAcero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A. Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. *Curr Urol.* 2020 Jan; 13(4):169—178. DOI: 10.1159/000499274.
38. Yankulov K (2015) Book review: Epigenetics (second edition, eds. Allis, Caparros, Jenuwein, Reinberg). *Front. Genet.* 6:315. DOI: 10.3389/fgene.2015.00315.
39. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest.* 2016 Nov; 39(11):1207—1224. DOI: 10.1007/s40618-016-0482-0.
40. Adamyan L.V., Sibirskaya EV, Pivazyan LG, Matevosyan TA, Badakhova AB, Sokolov AD. Reproductive function in patients with disorders of sex development (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022; 28(2):3339. DOI: 10.17116/repro2022280213 (in Russ.)
41. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, Finlayson C, Sircili MHP, Dénes FT et al. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1; 40(6):1547—1572. DOI: 10.1210/er.2019-00049.
42. Vora KA, Srinivasan S. A guide to differences/disorders of sex development/intersex in children and adolescents. *Aust J Gen Pract.* 2020 Jul; 49(7):417—422. DOI: 10.31128/AJGP-03-20-5266.
43. Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development — With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun; 33(3):101297. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101297.
44. Hemesath TP, de Paula LCP, Carvalho CG, Leite JCL, Guaragna-Filho G, Costa EC. Controversies on Timing of Sex Assignment and Surgery in Individuals With Disorders of Sex Development: A Perspective. *Front Pediatr.* 2019 Jan 10; 6:419.DOI: 10.3389/fped.2018.00419.
45. Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:253-66.

Статья поступила 17.11.2024

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

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

CC BY 4.0

Генетические полиморфизмы и острое повреждение почек

Мазанкова Л. Н., Савинкова П. Ю.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее серьезных осложнений инфекционных заболеваний, с частотой возникновения от 5% до 30—50% среди госпитализированных пациентов. Несмотря на достижения в лечении ОПП, включая заместительную почечную терапию, заболеваемость и смертность продолжают расти. Наблюдается значительная вариабельность клинических проявлений ОПП у пациентов с идентичной патологией, что подчеркивает необходимость изучения дополнительных факторов, влияющих на тяжесть и исходы заболевания. Важную роль в этом процессе может играть генетическая изменчивость, включая полиморфизм генов, который определяет индивидуальные особенности регуляторных механизмов при повреждении почек. Данная статья направлена на анализ существующих данных о влиянии генетических факторов на развитие и исходы ОПП, а также изучение полиморфизмов генов, которые могут служить диагностическими критериями для раннего выявления и риска развития ОПП. Акцентируется внимание на генах, связанных с воспалительным ответом, таких как TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFN-γ, TGF-β и IL-10, и их потенциальной роли в предрасположенности к ОПП и течению заболевания. Описывается также влияние генетических вариаций вазомоторных регуляторных белков, таких как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), на развитие ОПП. Проанализирована связь между полиморфизмами в генах BCL2 и SERPINA с ОПП, а также между полиморфизмами генов SERPINA4 и SERPINA5 и развитием ОПП у пациентов с COVID-19. Несмотря на множество исследований и выявленные ассоциации, данные о генетических факторах риска остаются ограниченными и противоречивыми, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований. Выявление новых генетических маркеров поможет улучшить диагностику и обеспечить индивидуализированный подход к профилактике и лечению ОПП, особенно у детей с высокой предрасположенностью к данному состоянию.

Ключевые слова: острое повреждение почек, SARS-Cov-2, COVID-19, генетический полиморфизм, цитокины, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкин-1 бета (IL-1β), интерлейкин-6 (IL6), интерлейкин-8 (CXCL8), интерферон гамма (IFNγ), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), интерлейкин-10 (IL10), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), BCL2, SERPINA, биомаркеры, NGAL — липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, KIM-1 — молекула повреждения почек, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа, IL-18 — интерлейкин-18, Цистатин С, нефрин

Genetic polymorphisms and acute kidney injury

Mazankova L. N., Savinkova P. Y .

FGBOU DPO RMAPO of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Acute kidney injury (AKI) is one of the most serious complications of infectious diseases, occurring in 5% to 30—50% of hospitalized patients. Despite advances in the treatment of AKI, including renal replacement therapy, morbidity and mortality rates continue to rise. There is significant variability in the clinical manifestations of AKI among patients with identical pathology, highlighting the need to study additional factors that influence the severity and outcomes of the disease. Genetic variability, including gene polymorphisms that determine individual characteristics of regulatory mechanisms in kidney damage, may play an important role in this process. This article aims to analyze existing data on the impact of genetic factors on the development and outcomes of AKI, as well as gene polymorphisms that may serve as diagnostic criteria for early detection and risk of AKI. The focus is on genes associated with the inflammatory response, such as TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IFN-γ, TGF-β, and IL-10, and their potential role in predisposition to AKI and disease progression. The influence of genetic variations in vasomotor regulatory proteins, such as angiotensin-converting enzyme (ACE) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS), on the development of AKI is also discussed. The relationship between polymorphisms in the BCL2 and SERPINA genes and AKI, as well as between polymorphisms in the SERPINA4 and SERPINA5 genes and the development of AKI in COVID-19 patients, is analyzed. Despite numerous studies and identified associations, data on genetic risk factors remain limited and contradictory, underscoring the need for further research. The identification of new genetic markers will help improve diagnosis and provide a personalized approach to the prevention and treatment of AKI, especially in children with a high predisposition to this condition.

Keywords: Acute kidney injury, SARS-Cov-2, COVID-19, genetic polymorphism, cytokines, tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin-1 beta (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (CXCL8), interferon gamma (IFNγ), transforming growth factor beta (TGF-β), interleukin-10 (IL10), angiotensin-converting enzyme (ACE), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), BCL2, SERPINA, biomarkers, NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2, KIM-1 — kidney injury molecule, L-FABP — liver-type fatty acid binding protein, IL-18 — interleukin-18, Cystatin C, nephrin

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Савинкова П.Ю. Генетические полиморфизмы и острое повреждение почек. Детские инфекции. 2025; 24(1):51-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-51-55

For citation: Mazankova L.N., Savinkova P.Y. Genetic polymorphisms and acute kidney injury. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2025; 24(1):51-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-51-55

Информация об авторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (Mazankova L.N.), д.м.н., профессор. ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей; mazankova@list.ru; https://orcid.org/0000-0002-0895-6707

Савинкова Полина Юрьевна (Savinkova P.Y), врач-педиатр, аспирант кафедры детских инфекционных болезней, РМАНПО; polinkaluzan@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-3240-8655

Острое повреждение почек (ОПП) в настоящее время является одним из самых серьезных осложнений многих инфекционных заболеваний. Частота ОПП варьирует от 5% до 30—50% госпитализированных пациентов с инфекционной патологией [1]. Несмотря на достижения в области лечения ОПП, в том числе заместительную почечную терапию (ЗПТ), и значительное снижение смертности, за последнее десятилетие заболеваемость ОПП продолжает неуклонно расти, и по-прежнему приводит к осложненному течению многих заболеваний, вплоть до летального исхода [2]. По данным авторов

Jay L. Xue и F. Daniels [1], смертность у госпитализированных пациентов с ОПП составляет от 20% до 28%, а у пациентов, находящихся на ЗПТ, смертность составляет от 28% до 50%. Согласно полученным X. Zeng и соавт. данным, наиболее часто ОПП осложняет течение сепсиса (68,4%), пневмонии (52,5%), сердечно-сосудистой патологии (47,4%). По суммарным данным, заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2 880 случаев на миллион населения в год [3].

Согласно рекомендациям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [4], ОПП — это остро возникшее нарушение функции почек, определяемое при наличии как минимум одного из следующих критериев: абсолютное повышение концентрации креатинина в крови на 0,3 мг/дл (≥ 26,4 мкмоль/л) в течение 48 ч, относительное повышение сывороточного креатинина — в 1,5 раза и более по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней), мочеотделение менее 0,5 мл на 1 кг массы тела в час за 6 часов наблюдения. Различают преренальные (связанные со снижением почечной перфузии из-за уменьшения объема циркулирующей крови), ренальные (связанные с поражением паренхимы почек) и постренальные (связанные с нарушением оттока мочи из органов мочевой системы) причины ОПП [5]. По данным Kaufman и соавт. [6], примерно в 70% случаев ОПП связано с преренальными причинами, когда основная функция почек может быть нормальной, но снижение почечной перфузии приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации [7].

ОПП значительно увеличивает тяжесть заболевания и смертность во время госпитализации, особенно у детей, как с соматической патологией, так и с инфекционными заболеваниями (острые кишечные инфекции, сепсис, коронавирусная инфекция и т.д.). Актуальность проблемы обусловлена полиэтиологичной структурой, особенностями развития и течения ОПП у новорожденных, детей и подростков с высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) [8]. Однако рутинные методы диагностики, такие как уровень креатинина, темп диуреза и скорость клубочковой фильтрации, сводятся к выявлению уже развившейся патологии. На данный момент нет четко сформулированных факторов риска развития повреждения почек, нет единого специфического биомаркера, зарекомендовавшего себя в клинической практике, как нет и эффективного метода лечения острого повреждения почек [9]. Согласно данным литературы, существуют такие маркеры ОПП, которые не зависят от фильтрационной функции почек, выявляются до повышения общепринятых биохимических тестов и могут использоваться для ранней диагностики повреждения почек: NGAL — липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, KIM-1 — молекула повреждения почек, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа, IL-18 — интерлейкин-18, Цистатин С, нефрин. Анализ уровня данных маркеров позволяет уточнить патогенез повреждения почек и способствовать своевременной диагностике риска развития ОПП с целью проведения превентивного лечения, совершенствования своевременного эффективного патогенетического лечения и предотвращения серьезных осложнений [7].

По данным литературы, риск развития ОПП у пациента зависит от сочетания факторов риска и ассоциативных состояний [10]. Факторы риска ОПП условно можно поделить на неизменяемые, которые носят конституциональный характер (возраст, пол), и изменяемые, обусловленные ятрогенными воздействиями (гипоперфузия, гиповолемия, некоторые лекарственные препараты). К ассоциативным состояниям относятся различные хронические сопутствующие заболевания (анемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность). Также в отдельную группу выделяют патологические состояния, которые чаще всего ассоциируются с ОПП (сепсис, тяжелый инфекционный процесс (пневмонии, ОКИ), злокачественные опухоли, оперативные вмешательства, критические состояния).

Однако замечено, что у пациентов с идентичной патологией нередко по-разному клинически проявляется одно и то же состояние: у одних заболевание протекает в более легкой степени, у других развивается ОПП, требующее большего объема лечения вплоть до заместительной терапии. Более того, остается сложным определить риск перехода ОПП в хроническую болезнь почек. Таким образом, предполагается влияние дополнительных факторов на развитие острого повреждения почек и его исходов у конкретного организма [11]. Знание о функции эпителиальных клеток, сосудистых и иммунных реакций определенного организма при повреждении почек дает возможность предположить, что в определении риска ОПП важную роль играет генетическая изменчивость регуляторных элементов этих реакций.

По данным литературы, существует генотипическая изменчивость организма человека, в результате которой возникает генный полиморфизм, отвечающий за особенности протекания различных патологических состояний [12]. Полиморфизм генов (генетический полиморфизм) — это наличие в популяции разных вариантов одного гена (аллелей), при этом частота встречаемости в популяции должна быть не менее 1% [13]. Изменения в ДНК влияют на функции белков и предрасположенность к различным заболеваниям. Сложность патогенетических механизмов ОПП может объяснить высокую вариабельность генетических факторов, которые участвуют в определении выраженности и результатов заболевания. Однако, исследования генетических предикторов почечного повреждения довольно разнообразны и неоднозначны [14].

На данный момент ведется поиск полиморфизмов диагностических критериев, которые могли бы на ранних этапах указать на формирование и стадию ОПП. Патологические процессы, происходящие при ишемии и последующем восстановлении кровотока (реперфузии), неразрывно связаны между собой и сопровождаются активацией ряда каскадных реакций. Одной из таких реакций и важных составляющих ОПП является окислительный стресс, происходящий в фазе реперфузии и приводящий к повреждению клетки. Другим процессом является асептическая воспалительная реакция, наблюдаемая после ишемического повреждения [15]. Воспалительная реакция является неотъемлемой частью ишемического повреждения почки, которая играет важную роль при восстановлении повреждения, однако гипервоспалительный ответ может приводить к структурным и функциональным изменениям ткани почки [16]. Это связано с ролью воспалительных медиаторов в патофизиологии ОПП, особенно при ишемии и сепсисе [17]. Многими авторами были изучены гены воспалительного ответа, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкин-1 бета (IL-1β), интерлейкин-6 (IL6), интерлейкин-8 (CXCL8), интерферон гамма (IFN-γ), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и интерлейкин-10 (IL10) на предмет их роли в ОПП [18]. Однако, результаты противоречивы. Так, многие авторы показывают, что генетическая изменчивость воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкин-6 (IL6), IL-18, IL-10 могут выступать в качестве факторов риска ОПП, определять предрасположенность к развитию ОПП, особенности клинической картины, прогнозировать исход ОПП у конкретного пациента

[14—17, 19, 20]. В своих исследованиях Dalboni M.A. и соавт. [21] показали, что полиморфизм TNFA при сочетании с генотипом AA полиморфизма IL-10 -1082 связаны с ОПП и/или повышенным риском смерти, а также с ЗПТ и/или риском смерти. Susantitaphong P. и соавт. [22] обнаружили, что ген TNFA −308 G/A A-аллель был связан с более высоким пиковым уровнем креатинина в сыворотке и молекулой повреждения почек в моче-1 (KIM-1), а также с более высоким показателем синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у госпитализированных пациентов с ОПП [23]. Однако, другим авторам на небольшой выборке пациентов не удалось доказать связь между полиморфизмом гена ФНО и ОПП [24, 25, 26]. Также, в более крупном исследовании Boehm J. и соавт. не обнаружили связи между полиморфизмами и ОПП [27], исследуя полиморфизм генов ApoE (E2, E3, E4) и полиморфизм TNF-α-308 G>A у пациентов, госпитализированных в кардиохирургическое отделение с перенесённым искусственным кровообращением во время операции на сердце.

Следующие по изученности гены цитокинов системы воспаления являются IL6 и IL10. Полиморфизм — 174 G/C промотора гена IL6, снижающий уровень IL-6, был напрямую связан с защитной функцией в одном исследовании [28] и не имел значимого действия в двух других [25, 21]. Однако другой вариант полиморфизма 174 G-->C IL6, который, как было показано, не влияет на уровни IL-6 in vitro [29], был связан с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство. По данным ряда авторов, связи между ОПП и полиморфизмами IL-1β, CXCL8, IFN-γ и TGF-β обнаружено не было [24, 25, 30, 31].

Учитывая важную роль сосудистой реакции в патогенезе ОПП, были исследованы генетические вариации вазомоторных регуляторных белков, таких как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS). Исследование Veldman B.A. и соавт. показало, что полиморфизм гена, который может снижать выработку оксида азота (NO) [32], был связан с повышением уровня креатинина в сыворотке только у афроамериканцев (p = 0,04) [19]. В то время как Popov A.F. и соавт. [33] обнаружили связь с более выраженным снижением клиренса креатинина (p = 0,024), более низким уровнем креатинина в сыворотке (p = 0,004) и повышенной потребностью в ЗПТ (p = 0,04), однако не выявило значимой разницы в частоте развития ОПП.

По данным исследований разных групп авторов полиморфизма АПФ получены противоречивые результаты: Rigat B. и соавт. показали, как на небольшой выборке определенный генотип приводил к более низким уровням АПФ в плазме [34], в исследованиях Cardinal-Fernandez P., Nobilis A., Pedroso J.A. и соавт. достоверно выявить связь с ОПП не удалось [24, 35, 36], Damien du Cheyron и соавт. продемонстрировали защитную функцию АПФ (p = 0,0002) [37], а Isbir S.C. и соавт. — негативное воздействие АПФ (p = 0,021) [38].

Первым наиболее масштабным исследованием ОПП является многоцентровое когортное исследование 1264 пациентов отделения интенсивной терапии пациентов европеоидной расы с септическим шоком [39]. Два полиморфизма в BCL2 и один в SERPINA показали положительную связь (p = 0,016, p = 0,026 и p = 0,031 соответственно), в то время как полиморфизм генов в SIK3 отвечал за отрицательную связь с восстановлением функции почек (p = 0,029). Было обнаружено, что гены SERPINA5 (p = 0,037) находятся в неравновесном сцеплении с генами SERPINA4 (оба наследуются вместе и, вероятно, отвечают за один и тот же признак). BCL2 играет роль в апоптозе [40] а SERPINA4 связан с защитной функцией почек после ишемически-реперфузионного повреждения почек [41].

В недавно опубликованном исследовании El-Hefnawy S.M. и соавт. [42] также выявлена связь развития ОПП у пациентов с COVID-19 с полиморфизмом генов SERPINA4 (rs2093266) и SERPINA5 (rs1955656). Кроме того, полиморфизм rs2093266 SERPINA4 выявлен как предиктор прогрессирования ОПП. Ранее, Vilander и соавт. в своей работе продемонстрировали аналогичные результаты связи rs2093266 SERPINA4 и rs1955656 SERPINA5 с риском ОПП у тяжелобольных пациентов с септическим шоком [43], однако для генов BCL2 и SIK3 результаты остаются спорными. Также исследование Safdar M. и соавт. [44] показало влияние генетических вариантов гена APOL1 на высокий риск развития повреждения почек (ОПП) у пациентов с COVID-19. В данных исследованиях были выявлены неоднозначные данные о связи генетической факторов с развитием ОПП, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, имеются ограниченные данные о генетических факторах, способствующих развитию ОПП. Необходимы дальнейшие исследования для выявления новых генетических маркеров и понимания их роли в патогенезе ОПП. Несмотря на различные полиморфизмы генов и предполагаемую связь с течением, тяжестью и исходом ОПП, окончательные результаты возможны на основании данных дальнейших многоцентровых когортных исследований. Выявление генетических факторов риска ОПП поможет найти новые варианты терапии и своевременные методы выявления развития ОПП. Исследования показывают, что комбинация генетических тестов и клинических данных может улучшить точность прогнозирования риска развития ОПП у детей. Понимание полиморфизма генов позволит разработать методы ранней диагностики и индивидуализированного подхода к профилактике и лечению на основе генетической предрасположенности. Генетическое тестирование может стать инструментом для выявления детей с высоким риском развития ОПП и снижения риска перехода в ХБП.

Список литературы:

1. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Apr; 17(4):1135—42. doi: 10.1681/ASN.2005060668.
2. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006 Jul; 2(7):364—77. doi: 10.1038/ncpneph0218.
3. Zeng X, McMahon GM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(1):12—20. doi: 10.2215/CJN.02730313.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2(1):1—138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.

References:

1. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Apr; 17(4):1135—42. doi: 10.1681/ASN.2005060668.
2. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006 Jul; 2(7):364—77. doi: 10.1038/ncpneph0218.
3. Zeng X, McMahon GM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(1):12—20. doi: 10.2215/CJN.02730313.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2(1):1—138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.

5. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 1; 86(7):631—9.
6. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17(2):191—198. doi: 10.1016/s0272-6386(12)81128-0.
7. Мазанкова Л.Н., Лузан П.Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор). Детские инфекции. 2023; 22(3):55—61. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61
8. Савенкова Н.Д., Панков Е.А. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. Нефрология. 2015;19(3):9—19.
9. Рей С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. Анестезиология и реаниматология. 2020; (5):63—69. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163
10. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП). Год утверждения: 2020.
11. Lu JC, Coca SG, Patel UD, Cantley L, Parikh CR; Translational Research Investigating Biomarkers and Endpoints for Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium. Searching for genes that matter in acute kidney injury: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 4(6):1020—31. doi: 10.2215/CJN.05411008.
12. Zhao B, Lu Q, Cheng Y, Belcher JM, Siew ED, Leaf DE, Body SC, Fox AA, Waikar SS, Collard CD, Thiessen-Philbrook H, Ikizler TA, Ware LB, Edelstein CL, Garg AX, Choi M, Schaub JA, Zhao H, Lifton RP, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. A Genome-Wide Association Study to Identify Single-Nucleotide Polymorphisms for Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15; 195(4):482—490. doi: 10.1164/rccm.201603-0518OC.
13. Нартикоева М.И. Роль полиморфизма генов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Современные проблемы науки и образования. 2020; (6). doi: 10.17513/spno.30436
14. Калесник М.В. Генетические предикторы развития острого почечного повреждения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022; 20(5):479—484. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-479-484.
15. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med*. 2016; 67:293—307. doi: 10.1146/annurev-med-050214-013407
16. Андрианова Н.В., Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю. Воспаление и окислительный стресс как мишени для терапии ишемического повреждения почек. Биохимия. 2020; 85(12):1873—1886. DOI 10.31857/S0320972520120118.
17. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005 Jan 29—Feb 4; 365(9457):417—30. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17831-3.
18. Larach DB, Engoren MC, Schmidt EM, Heung M. Genetic variants and acute kidney injury: A review of the literature. *J Crit Care*. 2018 Apr; 44:203—211. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.019.
19. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, et al. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005; 45(3):519—30. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.021.
20. Чугунова О.Л. [и др.]. Острое повреждение почек у новорожденных различного гестационного возраста: этиология, патогенез, особенности клинико-лабораторной диагностики. Практика педиатра. 2024; (2):42—49.
21. Dalboni MA, Quinto BM, Grabulosa CC, Narciso R, Monte JC, Durao M, Jr., et al. Tumour necrosis factor-alpha plus interleukin-10 low producer phenotype predicts acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 2013; 173(2):242—9. doi: 10.1111/cei.12100.
22. Susantitaphong P, Perianayagam MC, Tighiouart H, Liangos O, Bonventre JV, Jaber BL. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury. *Nephron*. 2013; 123(1—2):67—73. doi: 10.1159/000351684
23. Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury--a systematic review. *BMC Nephrol*. 2015 Dec 2; 16:197. doi: 10.1186/s12882-015-0190-6.
24. Cardinal-Fernandez P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gomez-Gallego F, Martin-Pellicer A, et al. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *Journal of Critical Care*. 2013; 28(4):365—70. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.010.
25. Treszl A, Toth-Heyn P, Kocsis I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T, et al. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). 2002; 17(9):713—7. doi: 10.1007/s00467-002-0935-x.
26. Jaber BL, Rao M, Guo D, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, Freeman RB, et al. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine*. 2004; 25(5):212—9. doi: 10.1016/j.cyto.2003.11.004.

5. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 1; 86(7):631—9.
6. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17(2):191—198. doi: 10.1016/s0272-6386(12)81128-0.

7. Mazankova L.N., Luzan P.Y. Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review). *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):55—61. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61
8. Savenkova N.D., Pankov E.A. Acute kidney injury unsolved problems in children. *Nephrology*. 2015; 19(3):9—19. (In Russ.)
9. Rey S.I., Berdnikov GA, Vasina NV. Acute kidney injury in 2020: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing and modality of renal replacement therapy. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020; (5):63-69. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163
10. Clinical guidelines. Acute kidney injury (AKI). Year of approval: 2020 (In Russ.)

11. Lu JC, Coca SG, Patel UD, Cantley L, Parikh CR; Translational Research Investigating Biomarkers and Endpoints for Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium. Searching for genes that matter in acute kidney injury: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 4(6):1020—31. doi: 10.2215/CJN.05411008.
12. Zhao B, Lu Q, Cheng Y, Belcher JM, Siew ED, Leaf DE, Body SC, Fox AA, Waikar SS, Collard CD, Thiessen-Philbrook H, Ikizler TA, Ware LB, Edelstein CL, Garg AX, Choi M, Schaub JA, Zhao H, Lifton RP, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. A Genome-Wide Association Study to Identify Single-Nucleotide Polymorphisms for Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15; 195(4):482—490. doi: 10.1164/rccm.201603-0518OC.

13. Nartikoeva M.I. The role of gene polymorphism in the treatment of cardiovascular diseases. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; (6). (In Russ.) doi: 10.17513/spno.30436
14. Kalesnik M.V. Genetic predictors of acute kidney injury development. *Journal of Grodno State Medical University*. 2022; 20(5):479—484. (In Russ.) doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-479-484

15. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med*. 2016; 67:293—307. doi: 10.1146/annurev-med-050214-013407

16. Andrianova N.V., Zorov D.B., Plotnikov E.Yu. Inflammation and oxidative stress as targets for the therapy of ischemic kidney injury. *Biochemistry*. 2020; 85(12):1873—1886. (In Russ.) DOI 10.31857/S0320972520120118

17. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005 Jan 29—Feb 4; 365(9457):417—30. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17831-3.
18. Larach DB, Engoren MC, Schmidt EM, Heung M. Genetic variants and acute kidney injury: A review of the literature. *J Crit Care*. 2018 Apr; 44:203—211. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.019.
19. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, et al. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005; 45(3):519—30. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.021.

20. Chugunova O.L. [et al.]. Acute kidney injury in newborns of different gestational age: etiology, pathogenesis, features of clinical and laboratory diagnostics. *Pediatrician's Practice*. 2024; (2):42—49. (in Russ.)

21. Dalboni MA, Quinto BM, Grabulosa CC, Narciso R, Monte JC, Durao M, Jr., et al. Tumour necrosis factor-alpha plus interleukin-10 low producer phenotype predicts acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 2013; 173(2):242—9. doi: 10.1111/cei.12100.
22. Susantitaphong P, Perianayagam MC, Tighiouart H, Liangos O, Bonventre JV, Jaber BL. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury. *Nephron*. 2013; 123(1—2):67—73. doi: 10.1159/000351684
23. Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury--a systematic review. *BMC Nephrol*. 2015 Dec 2; 16:197. doi: 10.1186/s12882-015-0190-6.
24. Cardinal-Fernandez P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gomez-Gallego F, Martin-Pellicer A, et al. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *Journal of Critical Care*. 2013; 28(4):365—70. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.010.
25. Treszl A, Toth-Heyn P, Kocsis I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T, et al. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). 2002; 17(9):713—7. doi: 10.1007/s00467-002-0935-x.
26. Jaber BL, Rao M, Guo D, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, Freeman RB, et al. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine*. 2004; 25(5):212—9. doi: 10.1016/j.cyto.2003.11.004.

27. Boehm J, Eichhorn S, Kornek M, Hauner K, Prinzing A, Grammer J, et al. Apolipoprotein E genotype, TNF-alpha 308G/A and risk for cardiac surgery

27. Boehm J, Eichhorn S, Kornek M, Hauner K, Prinzing A, Grammer J, et al. Apolipoprotein E genotype, TNF-alpha 308G/A and risk for cardiac surgery associated-acute kidney injury in Caucasians. *Renal Failure*. 2014; 36(2):237—43. doi: 10.3109/0886022X.2013.835267.
28. Gaudino M, Di Castelnuovo A, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, et al. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003; 126(4):1107—12. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00396-9.
29. Rivera-Chavez FA, Peters-Hybki DL, Barber RC, O'Keefe GE. Interleukin-6 promoter haplotypes and interleukin-6 cytokine responses. *Shock*. 2003; 20(3):218—23. doi: 10.1097/01.shk.0000079425.52617.db.
30. McBride WT, Prasad PS, Armstrong M, Patterson C, Gilliland H, Drain A, et al. Cytokine phenotype, genotype, and renal outcomes at cardiac surgery. *Cytokine*. 2013; 61(1):275—84. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.008.
31. Grabulosa CC, Batista MC, Cendoroglo M, Quinto BM, Narciso R, Monte JC, et al. Frequency of TGF- beta and IFN- gamma genotype as risk factors for acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *BioMed Research International*. 2014; 2014:904730. doi: 10.1155/2014/904730.
32. Veldman BA, Spiering W, Doevendans PA, Vervoort G, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *Journal of Hypertension*. 2002; 20(10):2023—7. doi: 10.1097/00004872-200210000-00022.
33. Popov AF, Hinz J, Schulz EG, Schmitto JD, Wiese CH, Quintel M, Seipelt R, Schoendube FA. The eNOS 786C/T polymorphism in cardiac surgical patients with cardiopulmonary bypass is associated with renal dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Oct; 36(4):651—6. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.049.
34. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990; 86(4):1343—6. doi: 10.1172/JCI114844.
35. Nobilis A, Kocsis I, Toth-Heyn P, Treszl A, Schuler A, Tulassay T, et al. Variance of ACE and AT1 receptor gene does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). 2001; 16(12):1063—6. doi: 10.1007/s004670100028.
36. Pedroso JA, Paskulin Dd, Dias FS, de França E, Alho CS. Temporal trends in acute renal dysfunction among critically ill patients according to I/D and —262A > T ACE polymorphisms. *J Bras Nefrol*. 2010 Apr-Jun; 32(2):182—94. Doi: 10.1590/S0101-28002010000200007
37. du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, Terzi N, Guillotin D, Bouchet B, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: its impact on renal function in critically ill patients. *Critical care Medicine*. 2008; 36(12):3178—83. doi: 10.1097/CCM.0b013e318186a299
38. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *The Heart Surgery Forum*. 2007; 10(6):E439—44. doi: 10.1532/HSF98.20071117.
39. Frank AJ, Sheu CC, Zhao Y, Chen F, Su L, Gong MN, Bajwa E, Thompson BT, Christiani DC. BCL2 genetic variants are associated with acute kidney injury in septic shock. *Crit Care Med*. 2012 Jul; 40(7):2116—23. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182514bca.
40. Siddiqui WA, Ahad A, Ahsan H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update. *Archives of Toxicology* 2015; 89(3):289—317. doi: 10.1007/s00204-014-1448-7.
41. Zhou S, Sun Y, Zhuang Y, Zhao W, Chen Y, Jiang B, et al. Effects of kallistatin on oxidative stress and inflammation on renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13(2):265—73. doi: 10.2174/15701611136661502040142716.
42. El-Hefnawy SM, Kasemy ZA, Eid HA, Elmadbouh I, Mostafa RG, Omar TA, Kasem HE, Ghonaim EM, Ghonaim MM, Saleh AA. Potential impact of serpin peptidase inhibitor clade (A) member 4 SERPINA4 (rs2093266) and SERPINA5 (rs1955656) genetic variants on COVID-19 induced acute kidney injury. *Human Gene* (Amsterdam, Netherlands). 2022 May; 32:101023. doi:10.1016/j.mgene.2022.101023.
43. Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V; FINNAKI study group. Genetic variants in SERPINA4 and SERPINA5, but not BCL2 and SIK3 are associated with acute kidney injury in critically ill patients with septic shock. *Crit Care*. 2017 Mar 8; 21(1):47. doi: 10.1186/s13054-017-1631-3.
44. Safdar M, Khan MS, Karim AY, Omar SA, Smail SW, Saeed M, Zaheer S, Ali M, Ahmad B, Tasleem M, Junejo Y. SNPs at 3'UTR of APOL1 and miR-6741-3p target sites associated with kidney diseases more susceptible to SARS-COV-2 infection: in silco and in vitro studies. *Mamm Genome*. 2021 Oct; 32(5):389—400. doi: 10.1007/s00335-021-09880-6.

27. Boehm J, Eichhorn S, Kornek M, Hauner K, Prinzing A, Grammer J, et al. Apolipoprotein E genotype, TNF-alpha 308G/A and risk for cardiac surgery associated-acute kidney injury in Caucasians. *Renal Failure*. 2014; 36(2):237—43. doi: 10.3109/0886022X.2013.835267.
28. Gaudino M, Di Castelnuovo A, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, et al. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003; 126(4):1107—12. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00396-9.
29. Rivera-Chavez FA, Peters-Hybki DL, Barber RC, O'Keefe GE. Interleukin-6 promoter haplotypes and interleukin-6 cytokine responses. *Shock*. 2003; 20(3):218—23. doi: 10.1097/01.shk.0000079425.52617.db.
30. McBride WT, Prasad PS, Armstrong M, Patterson C, Gilliland H, Drain A, et al. Cytokine phenotype, genotype, and renal outcomes at cardiac surgery. *Cytokine*. 2013; 61(1):275—84. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.008.
31. Grabulosa CC, Batista MC, Cendoroglo M, Quinto BM, Narciso R, Monte JC, et al. Frequency of TGF- beta and IFN- gamma genotype as risk factors for acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *BioMed Research International*. 2014; 2014:904730. doi: 10.1155/2014/904730.
32. Veldman BA, Spiering W, Doevendans PA, Vervoort G, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *Journal of Hypertension*. 2002; 20(10):2023—7. doi: 10.1097/00004872-200210000-00022.
33. Popov AF, Hinz J, Schulz EG, Schmitto JD, Wiese CH, Quintel M, Seipelt R, Schoendube FA. The eNOS 786C/T polymorphism in cardiac surgical patients with cardiopulmonary bypass is associated with renal dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Oct; 36(4):651—6. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.049.
34. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990; 86(4):1343—6. doi: 10.1172/JCI114844.
35. Nobilis A, Kocsis I, Toth-Heyn P, Treszl A, Schuler A, Tulassay T, et al. Variance of ACE and AT1 receptor gene does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). 2001; 16(12):1063—6. doi: 10.1007/s004670100028.
36. Pedroso JA, Paskulin Dd, Dias FS, de França E, Alho CS. Temporal trends in acute renal dysfunction among critically ill patients according to I/D and -262A > T ACE polymorphisms. *J Bras Nefrol*. 2010 Apr-Jun; 32(2):182—94. Doi: 10.1590/S0101-28002010000200007
37. du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, Terzi N, Guillotin D, Bouchet B, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: its impact on renal function in critically ill patients. *Critical care Medicine*. 2008; 36(12):3178—83. doi: 10.1097/CCM.0b013e318186a299
38. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *The Heart Surgery Forum*. 2007; 10(6):E439—44. doi: 10.1532/HSF98.20071117.
39. Frank AJ, Sheu CC, Zhao Y, Chen F, Su L, Gong MN, Bajwa E, Thompson BT, Christiani DC. BCL2 genetic variants are associated with acute kidney injury in septic shock. *Crit Care Med*. 2012 Jul; 40(7):2116—23. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182514bca.
40. Siddiqui WA, Ahad A, Ahsan H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update. *Archives of Toxicology* 2015; 89(3):289—317. doi: 10.1007/s00204-014-1448-7.
41. Zhou S, Sun Y, Zhuang Y, Zhao W, Chen Y, Jiang B, et al. Effects of kallistatin on oxidative stress and inflammation on renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13(2):265—73. doi: 10.2174/15701611136661502040142716.
42. El-Hefnawy SM, Kasemy ZA, Eid HA, Elmadbouh I, Mostafa RG, Omar TA, Kasem HE, Ghonaim EM, Ghonaim MM, Saleh AA. Potential impact of serpin peptidase inhibitor clade (A) member 4 SERPINA4 (rs2093266) and SERPINA5 (rs1955656) genetic variants on COVID-19 induced acute kidney injury. *Human Gene* (Amsterdam, Netherlands). 2022 May; 32:101023. doi:10.1016/j.mgene.2022.101023.
43. Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V; FINNAKI study group. Genetic variants in SERPINA4 and SERPINA5, but not BCL2 and SIK3 are associated with acute kidney injury in critically ill patients with septic shock. *Crit Care*. 2017 Mar 8; 21(1):47. doi: 10.1186/s13054-017-1631-3.
44. Safdar M, Khan MS, Karim AY, Omar SA, Smail SW, Saeed M, Zaheer S, Ali M, Ahmad B, Tasleem M, Junejo Y. SNPs at 3'UTR of APOL1 and miR-6741-3p target sites associated with kidney diseases more susceptible to SARS-COV-2 infection: in silco and in vitro studies. *Mamm Genome*. 2021 Oct; 32(5):389—400. doi: 10.1007/s00335-021-09880-6.

Статья поступила 20.01.2025

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.

CC BY 4.0

Клинический случай лейкемоидной реакции у новорожденного на фоне внутриутробной пневмонии

Хохлова А. П.[1], Саркисян Е. А.[1,2], Жиркова Ю. В.[1,2], Курина Т. С.[1], Мелкумян Е. Э.[1], Ванян Л. А.[1], Макарова Л. М.[2], Нассер М. М.[2], Цилинская О. В.[2], Шумилов П. В.[1]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва
[2]Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, Россия

Являясь достаточно редкой, но вместе в тем крайне важной находкой в общем анализе крови, лейкемоидная реакция (ЛР) представляет собой кратковременное резкое повышение уровня лейкоцитов выше 30—50 х 10^9/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Развитие данного состояния может быть обусловлено рядом факторов, но в педиатрической практике ЛР связывают прежде всего с недоношенностью, течением инфекционного процесса (чаще всего — пневмониями), экстремально низкой массой тела при рождении, приемом определенных препаратов как матерью во время беременности, так и ребенком, хромосомными аномалиями и другими причинами. Особую важность изучению ЛР придает то, что подобные изменения в периферической крови наблюдаются при ряде других заболеваний, в том числе и при течении злокачественных процессов — лейкозов, что требует грамотного подхода к дифференциальной диагностике, привлечения различных специалистов, а также делает ЛР диагнозом исключения.

Ключевые слова: лейкемоидная реакция, врожденная пневмония, новорожденный, гематологические изменения, лейкоцитоз

A clinical case of leuckemoid reaction in newborn with congenital pneumonia

Khokhlova A. P.[1], Sarkisyan H. A.[1,2], Zhirkova Y. V.[1,2], Kurina T. S.[1], Melkumyan E. E.[1], Vanyan L. A.[1], Makarova L. M.[2], Nasser M. M.[2], Tsilinskaya O. V.[2], Shumilov P. V.[1]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

Being a rather rare, but at the same time extremely important finding in the general blood test, the leukemoid reaction (LR) is a short-term sharp increase in the level of leukocytes above 30—50 x 10^9/l with a shift of the leukocyte formula to the left. The development of this condition may be due to a number of factors, but in pediatric practice, LR is primarily associated with prematurity, the course of the infectious process (most often pneumonia), extremely low body weight, taking certain medications both by the mother during pregnancy and by the child, chromosomal abnormalities and others. Of particular importance to the study of LR is the fact that similar changes in peripheral blood are observed in a number of other diseases, including the course of malignant processes — leukemia, which requires a competent approach to differential diagnosis, the involvement of various specialists and makes LR an exception diagnosis.

Keywords: leukemoid reaction, congenital pneumonia, newborn, hematological changes, leukocytosis

Для цитирования: Хохлова А.П., Саркисян Е.А., Жиркова Ю.В., Курина Т.С., Мелкумян Е.Э., Ванян Л.А., Макарова Л.М., Нассер М.М., Цилинская О.В., Шумилов П.В. Клинический случай лейкемоидной реакции у новорожденного на фоне внутриутробной пневмонии. Детские инфекции. 2025; 24(1):56-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-56-62

For citation: Khokhlova A.P., Sarkisyan H. A., Zhirkova Y.V., Kurina T.S., Melkumyan E.E., Vanyan L.A., Makarova L.M., Nasser M.M., Tsilinskaya O.V., Shumilov P.V. A clinical case of leuckemoid reaction in newborn with congenital pneumonia. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2025; 24(1):56-62. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-56-62

Информация об авторах:

Хохлова Анастасия Павловна (Khokhlova A.), клинический ординатор 1-го года кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; nas.hohlova@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0004-6314-1086

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan H.), к.м.н, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; врач- неонатолог; 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 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных; zhirkova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7861-6778

Курина Татьяна Сергеевна (Kurina T.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; tanissimoo@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0007-2060-4046

Мелкумян Елизавета Эдуардовна (Melkumyan E.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; lizon-mel@mail.ru; https://orcid.org/0009-0001-4840-6283

Ванян Лиза Арамовна (Vanyan L.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; lizavanyan2001@mail.ru; https://orcid.org/0009-0007-3595-5578

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

Нассер Марианна Мухамедовна (Nasser M.), врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, https://orcid.org/0000-0002-9080-7419

Цилинская Ольга Владимировна (Cilinskaya O.), врач-неонатолог инфекционного отделением №8 для новорожденных и недоношенных детей, ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ

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

Лейкемоидная реакция (ЛР, код по МКБ-10: D72.8) — это гематологическое явление, которое характеризуется кратковременным реактивным повышением уровня лейкоцитов выше 30—50 х 10^9/л в периферической крови в сочетании с увеличением количества нейтрофилов и выраженным «сдвигом влево» [1, 2, 3, 4]. Термин «лейкемоидная

реакция» был введен в 1926 году Эдвардом Крумбхааром (E.B. Krumbhaar) в связи с тем, что подобные изменения в крови очень схожи с изменениями при лейкозах, которые также сопровождаются повышением уровня лейкоцитов [5, 6]. Похожая картина в периферической крови наблюдаются и при паранеопластической ЛР, когда высокие показатели лейкоцитов (> 40 х 10^9/л) могут быть вызваны солидными опухолями с распространением метастазов [7, 8]. Учитывая тот факт, что столь схожие изменения в общем анализе крови наблюдаются при различных, порой достаточно грозных состояниях, важно отметить, что ЛР является диагнозом исключения и устанавливается только после того, как были исключены другие заболевания, способные вызвать такой резкий подъем уровня лейкоцитов, в частности — хронический миелолейкоз и хронический нейтрофильный лейкоз [9]. Кроме того, известно, что у пациентов старшего возраста ЛР зачастую вызываются инфекционными заболеваниями [10, 11]. По данным Viner E. et al., развитие ЛР у взрослого населения связано прежде всего с септическими состояниями, пневмониями, инфекциями мочевыделительной системы, гангренами, целлюлитами, гинекологическими заболеваниями [4].

ЛР у детей впервые была описана P. Holland и A.M. Mauer в 1963 году, которые в серии своих наблюдений выявили, что наиболее часто ЛР развивается у новорожденных и связана с патологиями неонатального и раннего детского возраста: тяжелыми инфекциями, анемиями, приемом стероидных гормонов матерью во время беременности [12]. Torrent et al. в 1987 дополнили эти данные, установив, что ЛР также были ассоциированы с хромосомными аномалиями, в частности с трисомией по 21 хромосоме, и недоношенностью [13]. Кроме того, описаны случаи, где развитие ЛР, помимо антенатальной гормональной терапии, связано с принятием стероидных гормонов самим пациентом, а также рядом антибактериальных препаратов [14, 15].

В отечественной и иностранной литературе нет данных, отображающих точную эпидемиологическую картину диагностированных ЛР у взрослых и детей. Однако, в практике врача-педиатра ЛР чаще всего встречаются у новорожденных с внутриутробными инфекциями, ввиду морфофункциональной незрелости красного костного мозга, а также развития фетального воспалительного ответа [16]. В отделениях реанимации новорожденных частота встречаемости неонатальных ЛР составляет от 1,3% до 15%, при этом чаще всего она наблюдается у глубоко недоношенных детей, а также у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [17]. Установлено, что смертность новорожденных с ЛР может достигать 41,4% [18].

Существует классификация, которая основана на трёх основных причинах развития ЛР — это факторы, стимулирующие красный костный мозг (инфекции, лекарственные средства), недостаточность периферического кровообращения (тяжелые анемии или кровотечения) и дополнительные источники продукции провоспалительных цитокинов (чаще всего онкологические) [19].

Патогенез развития ЛР в неонатальном периоде сложен и зависит от ряда факторов. Согласно анализу Robert Hsiao et al., недоношенность, развитие респираторного дистресс синдрома, внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия (БЛД), а также некротизирующий энтероколит (НЭК) приводят к активации воспалительного каскада и дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Преобладание провоспалительных цитокинов стимулируют выработку гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (Г-КСФ). Он, в свою очередь, активирует созревание нейтрофилов и вызывает чрезмерное повышение уровня лейкоцитов в крови. Можно предполагать, что именно чрезмерная инициация Г-КСФ вызывает ЛР у новорожденных [6].

До настоящего времени в отечественной литературе фактически не было научно-исследовательских работ и описанных клинических наблюдений, посвященных теме ЛР у новорожденных детей. Учитывая, что в своей практике нам приходилось неоднократно сталкиваться с развитием ЛР у детей разных возрастов, мы посчитали необходимым поделиться накопленными нами знаниями и опытом по ведению таких пациентов.

Цель: демонстрация клинического случая развития лейкемоидной реакции у недоношенного новорожденного на фоне внутриутробной пневмонии, а также сравнение полученных данных с литературными источниками.

Клинический случай. Девочка М., от матери 37 лет, 2 беременности, 2 самостоятельных родов на 35 неделе гестации. Предыдущая беременность матери протекала без особенностей, закончилась рождением доношенного ребенка. Наследственность со стороны родителей, со слов матери, не отягощена. Беременность в I триместре протекала с токсикозом легкой степени и развитием гестационного сахарного диабета. В III триместре с целью профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий получала антитромботическую и антиагрегантную терапию — эноксапарин 0,4 мл и аспирин. Роды состоялись на 35 неделе гестации в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, безводный промежуток составил 4 часа 35 минут. Родилась живая недоношенная девочка, массой 2760 г, длиной 47 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8. В течение первого часа жизни появились и нарастали признаки респираторных расстройств, в связи с чем ребенок был переведен на CPAP (Constant positive airway pressure), однако в течение следующих 4 часов со стороны дыхательной системы наблюдалась отрицательная динамика, в связи с чем было принято решение о переводе ребенка на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с эндотрахеальным введением Куросурфа.

В возрасте 1 суток 17 часов общее состояние ребенка продолжало ухудшаться за счет дыхательной недостаточности и нестабильной гемодинамики — ребенку была назначена медикаментозная терапия: антибактериальная (Ампициллин/Сульбактам + Нетилмецин), кардиотоническая (Допамин) и седативная (Оксибат натрия).

На фоне проведения кардиотонической терапии была купирована сердечная недостаточность, однако сохранялись респираторные нарушения, в связи с чем на 6 сутки жизни ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей (ОРИТН) Детской городской клинической больницы №9 им. Г. Н. Сперанского под ИВЛ с направляющим диагнозом «Врожденная пневмония».

При поступлении состояние ребенка было оценено как тяжелое за счет дыхательной недостаточности 2—3 степени, аускультативно выслушивалось жесткое дыхание с проводными хрипами. Был назначен ряд инструментальных (табл. 1) и лабораторных (табл. 2) методов исследования.

В клиническом и биохимическом анализе крови при поступлении отмечались повышенные значения маркеров воспа-

Таблица 1. Результаты инструментальных методов исследования девочки М. при поступлении
Table 1. Results of instrumental examination methods of the girl M. upon admission

Инструментальный метод	Результат
Рентгенограмма органов грудной клетки	Признаки правосторонней верхнедолевой сегментарной пневмонии
Нейросонография	Гипоксически-ишемические изменения вещества головного мозга
Эхокардиография	Сохранение открытого артериального протока до 3 мм, межпредсердное сообщение до 3 мм
Ультразвуковое исследование почек, надпочечников, забрюшинного пространства	Каликопиелоэктазия слева, расширение мочеточника в дистальном отделе слева, скопление жидкостного компонента в паранефральной клетчатке справа

Таблица 2. Лабораторные показатели девочки М. при поступлении и в динамике
Table 2. Laboratory parameters of girl M. on admission and in dynamics

Показатели клинического анализа крови										
Показатель и его референсные значения/возраст	6 с/ж*	9 с/ж (утром)	9 с/ж (днем)	10 с/ж	12 с/ж	13 с/ж	14 с/ж	17 с/ж	20 с/ж	21 с/ж
Эритроциты, [3,0—5,4 x 10^{12}/л]	3,82	3,79	4,16	4,09	4,09	3,62	3,32	4,15	3,73	3,52
Гематокрит, [31—55%]	38,4	38,1	41,5	40,7	39,8	34,9	32,2	39,7	35,4	33,3
Гемоглобин, [100—180 г/л]	129,4	124,6	140,8	132,3	133,7	116,7	105	134,6	121,7	114,2
Тромбоциты, [150—450 10^9/л]	256,3	397	385,5	447,7	570,6	553,3	540	669,2	575,9	531,4
Лейкоциты, [5—19,5 10^9/л]	12,58	67,86	84,79	85,8	31,57	22,78	18,2	18,35	16,81	14,6
Относительное кол-во нейтрофилов, [20—70 %]	56,57	76,39	77,44	77,07	17,68	52,42	37,9	26,21	27,54	24,65
Нейтрофилы палочкоядерные, [1—5 %]	5	14	10	8	16	5	7	2	2	1
Нейтрофилы сегментоядерные [35—55 %]	54	69	73	71	47	57	29	23	24	26
Относительное кол-во эозинофилов, [1—5 %]	4,37	0,54	1,06	1,30	3,81	3,43	10,7	4,99	5,76	12,07
Относительное кол-во лимфоцитов, [40—60%]	24,81	10,27	9,45	12,2	34,2	34,82	37,9	62,96	61,98	58,8
Метамиелоциты, [0%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Бластные клетки, [0%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
СОЭ, [< 20 мм/ч]	46	18	1	1		1	14	8		12

Биохимические показатели крови					
Показатель и его референсные значения/возраст	6 с/ж	9с/ж	10 с/ж	13 с/ж	20 /ж
Общий белок, [4,3—7,6 г/л]	33,5	33,5	41	46,4	55,4
Альбумин, [22—36 г/л]	24	25	28,6	33,2	33,4
АЛТ, [6—50 Ед/л]	7,6	0	10,2	9,7	10,0
АСТ, [35—140 Ед/л]	21	0	19	21	20
Мочевина, [0,7—9,5 ммоль/л]	3,9	1,7	2,2	3,1	1,2
Креатинин [30 ± 10 мкмоль/л]	53	35	36	28	27
Билирубин общий/ непрямой [137—256 мкмоль/л]	187,7/ 182,6	215,8/ 202,4	161,9/ 151,4	120,3/ 111	78/ 65
СРБ, [0—5 мг/л]	8	4	2	0	0,5
Прокальцитонин, [< 0,8 нг/мл]	0,273	0,18	0,164	0,09	0,01

*— сутки жизни

ления — СОЭ (46 мм/ч), СРБ (8 мг/л) и ПКТ — (0,273 нг/мл), а также гипербилирубинемия (187 мкмоль/л).

Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики подтвердили течение у ребенка инфекционного процесса — врожденной пневмонии. С целью выявления возбудителя были проведены исследования на наличие в крови ДНК метициллин-резистентного золотистого стафилококка, *H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae, Herpes simplex virus 1,2,6, S. agalactiae, S. pyogenes, Epstein-Barr virus* методом ПЦР, однако все результаты оказались отри-

Таблица 3. Медикаментозная терапия, проводимая девочке М.
Table 3. The direction of therapy to patient M. in the hospital

Направление терапии	Первичная терапия и ее длительность	Терапия после коррекции на фоне возникновения лейкемоидной реакции и ее длительность
Респираторная поддержка	ИВЛ под контролем пульсоксиметрии, параметров дыхательного мониторинга и КЩС — 8 суток	Экстубация на 8 с/ж, перевод на самостоятельное дыхание с дотацией дополнительного кислорода через лицевую маску
Антибактериальная терапия	Цефоперазон/Сульбактам 80 мг/кг/с затем до 150 мг/кг/с — 10 дней Ванкомицин 10 мг/кг/сут — 10 дней	Ванкомицин в/в, кап 30 мг/кг/сут — 7 дней Меропенем в/в, кап 120 мг/кг/сут — 7 дней Кларитромицин энтерально 15 мг/кг/сут — 7 дней
Инфузионная терапия из расчета функциональной потребности жидкости — 150 мл/кг/сут	Глюкоза 20% 200 мл KCl — 40 мг/мл 10 мл — по показаниям Кальция глюконат — 100 мг/мл 10 мл — по показаниям Гепарин — 5000 МЕ/мл 5 мл	Глюкоза 20% 200 мл KCl — 40 мг/мл 10 мл — по показаниям Кальция глюконат — 100 мг/мл 10 мл — по показаниям Гепарин — 5000 МЕ/мл 5 мл
Парентеральное питание	Аминовен Инфант — 10 % 100 мл	Аминовен Инфант — 10 % 100 мл
Пробиотическая терапия	Бифидумбактерин 5 доз	Бифидумбактерин 5 доз
Бронхолитическая терапия	Эуфиллин 4 мг/кг/сут	—
Противогрибковая терапия	Флуконазол 6 мг/кг/сут — 10—14 дней	Флуконазол 6 мг/кг/сут — 7 дней

цательными. По результатам ПЦР мазка слизистой зева ДНК возбудителя коклюша также не было обнаружено. Однако, в посеве трахеобронхиального аспирата был выявлен рост *Acinetobacter baumannii*, чувствительный к антибактериальным препаратам группы пенициллинов, цефалоспоринов III и IV поколений, фторхинолонов, карбапенемов и аминогликозидов.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, была продолжена ИВЛ и назначен лечебно-охранительный режим с мониторированием витальных функций, энтеральное питание через зонд, фототерапия, в связи с нарастающими значениями билирубина, а также медикаментозная терапия (табл. 3).

На фоне проводимых лечебных мероприятий на 8 сутки жизни у ребенка отмечались активные попытки самостоятельного дыхания в сочетании с устойчивой оксигенацией, в связи с чем было принято решение об экстубации и переводе девочки на самостоятельное дыхание с дотацией дополнительного кислорода через лицевую маску с положительной динамикой.

При интерпретации результатов общего анализа крови, не мог не обратить на себя внимание тот факт, что на 9 сутки жизни, несмотря на коррекцию антибактериальной терапии, по данным клинического анализа крови у девочки резко возросли показатели уровня лейкоцитов крови до 67,86 х х 10^9/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (п/я — 14%, с/я 69%) при сравнительно низких маркерах гуморальной активности — показатели С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) не повышались.

В контрольном анализе крови вечером того же дня сохранялось нарастание лейкоцитоза до 84,79 х 10^9/л. После повторного проведения ряда инструментальных методов исследования, которые выявили лишь инфильтративные изменения в обоих легких, с учетом нарастающего выраженного лейкоцитоза неясного генеза, ребенок был проконсультирован гематологом с целью исключения гемобластоза. Данный диагноз оказался маловероятен, поскольку в патологический процесс не были вовлечены другие ростки гемопоэза, и ребенку было рекомендовано наблюдение в динамике с микроскопией мазка крови. После консультации врача-клинического фармаколога была показана эскалация проводимой антибактериальной терапии — отменен цефоперазон/сульбактам, подключен меропенем, кларитромицин и продолжен прием ванкомицина.

Помимо этого, с целью исключения нейроинфекции были назначены проведение люмбальной пункции, клинический анализ и посев цереброспинальной жидкости. Результаты данных исследований оказались в пределах возрастной нормы. Исследования первичного звена иммунитета (TREC и KREC) со снижением — TREC 182 копий/10^5 клеток (референс от 450), KREC 234 копий/10^5 клеток (референс от 300), в связи с чем ребенку была рекомендована консультация иммунолога.

На 12-е сутки жизни у ребенка отмечался значительный спад уровня лейкоцитов до 31,57 х 10^9/л, который продолжал снижаться в динамике, вероятно, на фоне усиления антибактериальной терапии.

Возникшее у девочки внезапное увеличение числа лейкоцитов в крови было расценено как ЛР нейтрофильного типа на фоне протекания инфекционного процесса, с учетом того, что другие маркеры воспалительного процесса были в пределах референсных значений и иные причины столь резкого лейкоцитоза были исключены.

Ребенку была продолжена терапия в ОРИТН. В динамике отмечался регресс дыхательной недостаточности и постепенно нивелировалась необходимость в дотации кислорода. В связи с улучшением состояния девочка была переведена в неонатальное инфекционное отделение, где был завершен курс медикаментозной терапии и продолжен контроль лабораторных и инструментальных исследований.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки, проведенной на 21 сутки жизни, воспалительные изменения в легких разрешены, в клиническом и биохимическом анализах крови показатели нормализовались и количество лейкоцитов соответствовало возрастной норме. С целью профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции был введен Паливизумаб. Спустя 16 суток нахожде-

ния в стационаре, после окончания курсов антибактериальной и противогрибковой терапии, девочка была выписана домой в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение.

Обсуждение

Этиология ЛР у детей крайне многообразна. Авторы из Израильского детского медицинского центра имени Шнайдера и Медицинского факультета имени Саклера Тель-Авивского университета провели ретроспективное исследование историй болезней детей с периода новорожденности до 18 лет, у которых отмечался высокий уровень лейкоцитов в крови (> 30 х 10^9/л). Из 656 пациентов лишь у 25 была выявлена лейкемия с уровнем лейкоцитов более 50 х х 10^9/л, у оставшихся пациентов ЛР не была связана с онкологическими заболеваниями крови. Согласно результатам исследования, наиболее частыми причинами развития ЛР были пневмонии и плевропневмонии (34%), ЛОР-патологии, острые гастроэнтериты, лимфадениты. В группе детей с ЛР выявлен более длительный срок госпитализации, нежели в контрольной группе, что вероятно объясняется тяжестью основных заболеваний, требующих длительного ухода [21]. Развитие ЛР у нашей новорожденной пациентки мы также можем связать с течением врожденной пневмонии.

Sánchez L.D. et al. описывают случай развития ЛР у недоношенного ребенка с экстремально низкой массой тела и показателями уровня лейкоцитов до 132,9 х 10^9/л. В данном случае факторами риска для развития ЛР выступили хориоамнионит у матери, ранний разрыв плодных оболочек (за 18 часов до родов) и недоношенность [11]. В случае девочки М. достоверных данных за течение воспалительных заболеваний оболочек плода нет, поэтому вероятнее всего развитие ЛР было связано как с течением врожденной пневмонии, так и с недоношенностью.

Также по некоторым данным развитие ЛР в неонатальном периоде может вызывать применение матерью кортикостероидов во время беременности и развитие у нее системной воспалительной реакции (СВР), однако в нашем случае мать ребенка не походила профилактику кортикостероидами и не имела явлений СВР в анамнезе [15, 22].

В литературе есть описание клинического случая развития ЛР у пациента на фоне применения тигециклина, который относится к группе тетрациклиновых антибактериальных препаратов [14]. В представленном клиническом случае не отмечалось совпадения специфического повышения уровня лейкоцитов с применением какого-либо препарата, использованного в терапии, поэтому развитие ЛР в данном случае мы не можем считать медикаментозно ассоциированным.

Ряд исследователей описывают возникновение ЛР у детей с синдромом фетального воспалительного ответа (СФВО) — системной реакции, вызванной высвобождением провоспалительных цитокинов организмом плода в ответ на внутриутробную инфекцию, однако механизмы возникновения нейтрофильной ЛР у пациентов с СВФО до конца не выяснены [16, 19, 22—24]. В недавнем исследовании Nakamura была определена связь между повышением уровня интелейкина-6 (ИЛ-6) и Г-КСФ в сыворотке крови новорожденных детей с СФВО, перенесенным хориоамнионитом и развитием ЛР. Как известно, увеличение количества лейкоцитов в периферической крови контролируется четырьмя механизмами: Г-КСФ влияет в основном на стимуляцию выработки лейкоцитов в костном мозге, мобилизацию их из резервного фонда костного мозга, и подавление апоптоза лейкоцитов, тогда как ИЛ-6, в частности, отвечает за переход лейкоцитов от маргинального пула в общий кровоток. Таким образом, некоторые из лейкоцитарных эффектов ИЛ-6 и Г-КСФ не зависят друг от друга, и при наличии положительной корреляции между ними, вероятно, может развиться неонатальная ЛР [14]. В нашем случае достоверно полагаться на развитие реакции в ответ на СФВО не предоставляется возможным, поскольку ребенку не выполнялся прицельный анализ на концентрацию ИЛ-6 и Г-КСФ.

Клиническая картина ЛР у детей и новорожденных, как правило, не специфична и обусловлена течением основного заболевания, например, врожденной пневмонии, как в описанном нами случае [17, 21]. Ведущим же лабораторным признаком ЛР является внезапное повышение уровня лейкоцитов выше 30—50 х 10^9/л с нарастанием в динамике, что наблюдалось и у девочки М. — на 9 сутки жизни у нее возник выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево (67,86 х 10^9/л, п/я — 14%, с/я 69%), его быстрое прогрессирование до 84,79 х 10^9/л и разрешение на фоне эскалации проводимой антибактериальной терапии. По некоторым данным, у пациентов с ЛР может также может повышаться уровень мочевины, что, вероятно, связано с почечным повреждением в результате инфекционного процесса, однако, у нашей пациентки этого не наблюдалось и функциональное состояние почек не было нарушено [18],

Одним из наиболее важных моментов в диагностике ЛР является её дифференцирование с онкологическими заболеваниями лейкоцитарного ростка крови, а именно с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и идиопатическим миелофиброзом (ИМФ). В хронической фазе ХМЛ и на начальных этапах опухолевой прогрессии ИМФ интоксикации не наблюдается, и соматически больной совершенно сохранен, в то время как ЛР, чаще всего являясь осложнением тяжело протекающих заболеваний, сопровождаются лихорадкой, ознобом, симптомами интоксикации. Еще одним ведущим клиническим признаком хронических миелопролиферативных опухолей является спленомегалия, особенно выраженная при ИМФ, что для ЛР не характерно [25, 26]. У описанного нами ребенка не наблюдались признаки спленомегалии как при физикальном осмотре, так и по данным УЗИ.

Среди лабораторных исследований наиболее информативным является макроскопическое исследование мазка периферической крови — при ЛР часто отмечается токсическая зернистость нейтрофилов, что не характерно для ХЛЛ и ИМФ. В то же время, при ХЛЛ и ИМФ в крови выявляются патологические изменения во всех трех ростках кроветворения — гипертромбоцитоз, наличие нейтрофилов на разных стадиях развития и анемический синдром, чего не бывает при ЛР (за исключением таких состояний, как сепсис, острая постгеморрагическая анемия) [25, 26].

Специфической терапии ЛР, как правило, не требует — лечение сводится к устранению основного заболевания, её вызвавшего. В нашем случае к скорому купированию ЛР привело усиление антибактериальной терапии, поскольку при бактерицидном воздействии на возбудителя уменьшается количество циркулирующих экзо- и эндотоксинов, что, в свою очередь, снижает активность провоспалительных цитокинов.

Заключение

Несмотря на относительно редкую встречаемость лейкемоидной реакции у новорожденных, её диагностика имеет важное клиническое значение и требует проведения тщательного дифференциального поиска, поскольку подобные явления резкого повышения уровня лейкоцитов могут наблюдаться при различных, в том числе и очень грозных заболеваниях, таких как хронический миелолейкоз или идиопатические миелофиброз. Представленный нами клинический случай демонстрирует развитие лейкемоидной реакции, которая возникла, вероятно, на фоне незрелости по причине поздней недоношенности и течения врожденной пневмонии, и была диагностирована после ряда лабораторных и инструментальных методов исследования, которые исключили любые другие возможные причины столь резкого повышения уровня лейкоцитов.

Список литературы: :

1. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Том 2. Под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023:768. DOI: 10.33029/9704-7829-5-NNG-2023-1-768
2. Bhatia R., Bhatia G. Neonatal Leukemoid Reaction: A Diagnostic Dilemna. *Journal of Nepal Paediatric Society. 2017;* 36(3):298. DOI:10.3126/jnps.v36i3.15611
3. Portich J.P., Faulhaber GAM. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. I*nt J Lab Hematol.* 2020 Apr; 42(2):134—139. DOI: 10.1111/ijlh.13127.
4. Viner E., Berger J, Bengualid V. Etiologies of Extreme Leukocytosis. *Cureus.* 2023 Apr 24; 5(4):e38062. DOI: 10.7759/cureus.38062.
5. Krumbhaar E.B. Leukemoid blood pictures in various clinical conditions. *Am J Med Sci.* 1926; 172:519—33.
6. Hsiao R., Omar SA. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction. *Pediatrics.* 2005 Jul; 116(1): e43—51. DOI: 10.1542/peds.2004-1379.
7. Kuo Y.C., Huang CY, Ng CCY, Lin CY, Huang WK. Paraneoplastic leukocytosis induces NETosis and thrombosis in bladder cancer PDX model. *Am J Cancer Res.* 2024 Aug 25; 14(8):3694—3710. DOI: 10.62347/IHIO5742.
8. Posado-Domínguez L., Figuero-Pérez L, Olivares-Hernández A, et al. Paraneoplastic leukocytosis secondary to carcinosarcoma: a report of two cases and literature review. *Chin Clin Oncol.* 2024; 13(3):42. DOI:10.21037/cco-23-146
9. Samad MA, Mahboob E, Mansoor H. Chronic myeloid leukemia: a type of MPN. *Blood Res.* 2022 Jun 30; 57(2):95—100. DOI: 10.5045/br.2022.2021173.
10. Widén J, Jönsson G, Karlsson U. Mycoplasma pneumonia with severe cold agglutinin hemolysis, thrombocytosis, leukemoid reaction and acute renal failure. *IDCases.* 2023; 31:e01689. Published 2023 Jan 13. DOI:10.1016/j.idcr.2023.e01689
11. Sánchez L.D., Domínguez L.P. Neonatal leukemoid reaction due to early-onset neonatal sepsis in a premature infant. A case report. *Revista Médica Del Hospital General De México.* 2015. DOI:78. 10.1016/j.hgmx.2015.08.008.
12. Holland P., Mauer M.A. Myeloid leukemoid reactions in children. *Am J Dis Child.* 1963 Jun; 105:568—75. DOI: 10.1001/archpedi.1963.02080040570007.
13. Torrent F & Soliva Garriga, Joan & Guasch, Xavier & Pelip, X & Valls, O & Riero, J. Leukemoid reactions in premature neonates with a very low birth weight. *Anales Españoles de Pediatría.* 1987; 27:244—8.
14. Shao Q.Q., Qin L, Ruan GR, Chen RX, Luan ZJ, Ma XJ. Tigecycline-induced Drug Fever and Leukemoid Reaction: *A Case Report.* Medicine (Baltimore). 2015 Nov; 94(45):e1869.DOI: 10.1097/MD.0000000000001869.
15. Cohen A., Barak M, Herschkowitz S, Zecca S. Leukemoid reaction induced by prenatal administration of betamethasone. *Acta Paediatr Jpn.* 1993 Dec; 35(6):534—6. DOI:10.1111/j.1442-200x.1993.tb03104x.
16. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, et al. Neonatal Leukemoid Reaction with Fetal Inflammatory Response Syndrome Is Associated with Elevated Serum Granulocyte Colony Stimulating Factor and Interleukin-6. *Tohoku J Exp Med.* 2018; 244(2):145—149. DOI:10.1620/tjem.244.145
17. Terry C., Kane D, Eogan M, McCallion N, Doyle E, Drew RJ. Retrospective analysis of leukemoid reactions in extremely preterm infants in a tertiary NICU from 2018—2021. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023; 36(2):2225115. DOI:10.1080/14767058.2023.2225115
18. Liu R, Huang Y, Jia Z, Joseph MJ, Chai K. Elevated serum AST and LDH levels are associated with infant death in premature babies with neonatal leukemoid reaction: a cohort study. *Transl Pediatr.* 2022 Dec; 11(12): 1920—1927. DOI: 10.21037/tp-22-543.
19. Jumanne S, Nyundo A. A case of a 22-month-old boy with necrotizing pneumonia presenting with leukaemoid reaction misdiagnosed as leukae-

References:

1. Neonatology: national guide: in 2 volumes. Vol. 1. ed. N.N. Volodin, D.N. Degtyarev. 2nd ed., processed and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2023:752. (In Russ.)
2. Bhatia R., Bhatia G. Neonatal Leukemoid Reaction: A Diagnostic Dilemna. *Journal of Nepal Paediatric Society. ,2017;* 36(3):298. DOI:10.3126/jnps.v36i3.15611
3. Portich J.P., Faulhaber GAM. Leukemoid reaction: A 21st-century cohort study. I*nt J Lab Hematol.* 2020 Apr; 42(2):134—139. DOI: 10.1111/ijlh.13127.
4. Viner E., Berger J, Bengualid V. Etiologies of Extreme Leukocytosis. *Cureus.* 2023 Apr 24; 5(4):e38062. DOI: 10.7759/cureus.38062.
5. Krumbhaar E.B. Leukemoid blood pictures in various clinical conditions. *Am J Med Sci.* 1926; 172:519—33.
6. Hsiao R., Omar SA. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction. *Pediatrics.* 2005 Jul; 116(1): e43—51. DOI: 10.1542/peds.2004-1379.
7. Kuo Y.C., Huang CY, Ng CCY, Lin CY, Huang WK. Paraneoplastic leukocytosis induces NETosis and thrombosis in bladder cancer PDX model. *Am J Cancer Res.* 2024 Aug 25; 14(8):3694—3710. DOI: 10.62347/IHIO5742.
8. Posado-Domínguez L., Figuero-Pérez L, Olivares-Hernández A, et al. Paraneoplastic leukocytosis secondary to carcinosarcoma: a report of two cases and literature review. *Chin Clin Oncol.* 2024; 13(3):42. DOI:10.21037/cco-23-146
9. Samad M.A., Mahboob E, Mansoor H. Chronic myeloid leukemia: a type of MPN. *Blood Res.* 2022 Jun 30; 57(2):95—100. DOI: 10.5045/br.2022.2021173.
10. Widén J., Jönsson G, Karlsson U. Mycoplasma pneumonia with severe cold agglutinin hemolysis, thrombocytosis, leukemoid reaction and acute renal failure. *IDCases.* 2023; 31:e01689. Published 2023 Jan 13. DOI:10.1016/j.idcr.2023.e01689
11. Sánchez L.D., Domínguez L.P. Neonatal leukemoid reaction due to early-onset neonatal sepsis in a premature infant. A case report. *Revista Médica Del Hospital General De México.* 2015. DOI:78. 10.1016/j.hgmx.2015.08.008.
12. Holland P., Mauer M.A. Myeloid leukemoid reactions in children. *Am J Dis Child.* 1963 Jun; 105:568—75. DOI: 10.1001/archpedi.1963.02080040570007.
13. Torrent F & Soliva Garriga, Joan & Guasch, Xavier & Pelip, X & Valls, O & Riero, J. Leukemoid reactions in premature neonates with a very low birth weight. *Anales Españoles de Pediatría.* 1987; 27:244—8.
14. Shao Q.Q., Qin L, Ruan GR, Chen RX, Luan ZJ, Ma XJ. Tigecycline-induced Drug Fever and Leukemoid Reaction: *A Case Report.* Medicine (Baltimore). 2015 Nov; 94(45):e1869.DOI: 10.1097/MD.0000000000001869.
15. Cohen A., Barak M, Herschkowitz S, Zecca S. Leukemoid reaction induced by prenatal administration of betamethasone. *Acta Paediatr Jpn.* 1993 Dec; 35(6):534—6. DOI:10.1111/j.1442-200x.1993.tb03104x.
16. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, et al. Neonatal Leukemoid Reaction with Fetal Inflammatory Response Syndrome Is Associated with Elevated Serum Granulocyte Colony Stimulating Factor and Interleukin-6. *Tohoku J Exp Med.* 2018; 244(2):145—149. DOI:10.1620/tjem.244.145
17. Terry C., Kane D, Eogan M, McCallion N, Doyle E, Drew RJ. Retrospective analysis of leukemoid reactions in extremely preterm infants in a tertiary NICU from 2018—2021. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023; 36(2):2225115. DOI:10.1080/14767058.2023.2225115
18. Liu R., Huang Y, Jia Z, Joseph MJ, Chai K. Elevated serum AST and LDH levels are associated with infant death in premature babies with neonatal leukemoid reaction: a cohort study. *Transl Pediatr.* 2022 Dec; 11(12): 1920—1927. DOI: 10.21037/tp-22-543.
19. Jumanne S., Nyundo A. A case of a 22-month-old boy with necrotizing pneumonia presenting with leukaemoid reaction misdiagnosed as leukae-

mia: a case report and review of the literature. *Malawi Med J.* 2019; 31(3):223—226. DOI:10.4314/mmjv31i3.10
20. Кишкун А.А. Лабораторные исследования в неонатологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022:592.
21. Hoofien A., Yarden-Bilavski H, Ashkenazi S, Chodick G, Livni G. Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications. *Eur J Pediatr.* 2018 Jul; 177(7):1029—1036. DOI: 10.1007/s00431-018-3155-5.
22. Feng M.T., Ji Q, Liu DD, Xu W. Two cases of Leukemoid reaction in premature infants caused by fetal inflammatory response syndrome. *BMC Pediatr.* 2024 Aug 24; 24(1):546. DOI: 10.1186/s12887-024-05006-4.
23. Kakkat S.M., Lakra MS, Lakhar B, Jain A, Reddy RM. An Unusual Presentation of Neonatal Sepsis as Hyperleukocytosis with Firm Lymphadenopathy: *A Diagnostic Challenge. Cureus.* 2022; 14(10)e30454. Published 2022 Oct 19. doi:10.7759/cureus.30454
24. Jung E., Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug; 25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146.
25. Гематология: национальное руководство под редакцией проф. О.А. Рукавицына. ГЭОТАР-Медиа, 2019:1722.
26. Brown P.A. Neonatal Leukemia. *Clin Perinatol.* 2021 Mar; 48(1):15—33. DOI: 10.1016/j.clp.2020.11.002

mia: a case report and review of the literature. *Malawi Med J.* 2019; 31(3): 223—226. DOI:10.4314/mmjv31i3.10
20. Kishkun A.A. Laboratory research in neonatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2022:592. (in Russ.)
21. Hoofien A., Yarden-Bilavski H, Ashkenazi S, Chodick G, Livni G. Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications. *Eur J Pediatr.* 2018 Jul; 177(7):1029—1036. DOI: 10.1007/s00431-018-3155-5.
22. Feng M.T., Ji Q, Liu DD, Xu W. Two cases of Leukemoid reaction in premature infants caused by fetal inflammatory response syndrome. *BMC Pediatr.* 2024 Aug 24; 24(1):546. DOI: 10.1186/s12887-024-05006-4.
23. Kakkat S.M., Lakra MS, Lakhar B, Jain A, Reddy RM. An Unusual Presentation of Neonatal Sepsis as Hyperleukocytosis with Firm Lymphadenopathy: *A Diagnostic Challenge. Cureus.* 2022; 14(10)e30454. Published 2022 Oct 19. doi:10.7759/cureus.30454
24. Jung E., Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug; 25(4):101146. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101146.
25. Hematology: national guide edited by prof. O.A. Rukavitsin. GEOTAR-Media, 2019:1722. (In Russ.)
26. Brown P.A. Neonatal Leukemia. *Clin Perinatol.* 2021 Mar; 48(1):15—33. DOI: 10.1016/j.clp.2020.11.002

Статья поступила 02.11.2024

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

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

BY 4.0

Клинический случай синдрома реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдром) на фоне течения пневмонии, вызванной атипичными возбудителями

Сайфуллин Р. Ф.[1], Киселева К. А.[1], Бутор М. А.[1], Зверева Н. Н.[1], Гусева Г. Д.[2]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), Москва
[2]ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Российская Федерация

Иммуноопосредованные дерматозы развиваются в результате неадекватной реакции иммунитета в ответ на различные триггеры (лекарственные препараты, бактериальные и вирусные инфекции). В 2020 году для объединения различных мукозитов в сочетании с поражениями кожи на фоне респираторных инфекций был предложен новый термин — реактивная инфекционная слизисто-кожная сыпь (Reactive infectious mucocutaneous eruption, RIME). **Цель:** описание случая реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдрома) у семнадцатилетней девочки, ассоциированной с атипичными респираторными возбудителями — *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. **Результаты**. На 5 день болезни на фоне течения пневмонии у пациентки отмечалось появление энантемы с поражением слизистых ротоглотки, конъюнктив и сыпи полиморфного характера. Диагноз был подтвержден обнаружением IgM и IgG антител к *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae* методом ИФА. Выздоровление наступило на фоне применения этиотропной антибактериальной терапии, на 14 день болезни в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана из стационара. Представленный случай демонстрирует трудности в диагностике редкого осложнения респираторных инфекций и подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения тактики ведения пациентов с кожно-слизистыми реакциями.

Ключевые слова: кожно-слизистые реакции, сыпь, мукозит, атипичные возбудители, реактивная инфекционная слизисто-кожная сыпь, RIME, MIRM

A case of RIME syndrome of pneumonia caused by atypical pathogens

Sayfullin R. F.[1], Kiseleva K. A.[1], Butor M. A.[1], Zvereva N. N.[1], Guseva G. D.[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2]Infectious clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

Immune-mediated dermatoses develop as a result of an inadequate immune response to various triggers (medications, bacterial and viral infections). In 2020, a new term was proposed to combine various mucositis in combination with skin lesions on the background of respiratory infections — reactive infectious mucosal rash (reactive infectious mucosal eruptions, RIME). We present the case of a seventeen-year-old girl with reactive infectious mucocutaneous eruption associated with atypical respiratory pathogens — *Chl. pneumoniae* and *M. pneumoniae*. On the 5th day of the disease, against the backdrop of pneumonia, the patient developed an enanthem with lesions of the oral mucosa, conjunctivae, and polymorphic rashes. The diagnosis was confirmed by the detection of IgM and IgG antibodies to *Chl. pneumoniae* and *M. pneumoniae* using ELISA. Recovery occurred against the background of etiotropic antibacterial therapy, on the 14th day of the disease, the patient was discharged from the hospital in a satisfactory condition. The case demonstrates the difficulties in diagnosing a rare complication of respiratory infections and emphasizes the need for further research to clarify the tactics of managing patients with skin and mucous reactions.

Keywords: mucocutaneous reactions, rash, mucositis, atypical pathogens, reactive infectious mucocutaneous eruption, RIME, Mycoplasma induced rash and mucositis, MIRM

Для цитирования: Сайфуллин Р.Ф., Киселева К.А., Бутор М.А., Зверева Н.Н., Гусева Г.Д. Клинический случай синдрома реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдром) на фоне течения пневмонии, вызванной атипичными возбудителями. Детские инфекции. 2025; 24(1):63-67. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-63-67

For citation: Sayfullin R.F., Kiseleva K.A., Butor M.A., Zvereva N.N., Guseva G.D. A case of reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME-syndrome) of pneumonia caused by atypical pathogens. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2025; 24(1):63-67. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-63-67

Информация об авторах:

Сайфуллин Руслан Фаридович (Sayfullin R.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; ppsaifullin@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0003-0191-3728
Киселева Карина Андреевна (Kiseleva K.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; karina@kiselev.space; https://orcid.org/0009-0009-4387-2398
Бутор Мария Андреевна (Butor M.), студент 6 курса ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; fuyawap@gmail.com; https://orcid.org/0009-0007-0695-5990
Зверева Надежда Николаевна (Zvereva N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; zvereva_nadezhda@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2699-0439
Гусева Галина Дмитриевна (Guseva G.), к.м.н., заведующая инфекционным отделением для детей с нейроинфекциями и менингитом ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»; gdgala@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5555-3882

В настоящее время выделяют множество кожно-слизистых реакций, которые развиваются в ответ на лекарственные препараты, бактериальные и вирусные инфекции. Все они являются иммуноопосредованными дерматозами, то есть возникают в результате неадекватной реакции иммунитета в ответ на различные триггеры. Клиническая картина этих реакций представлена мукозитами и полиморфными поражениями кожи (от пятен до везикулобуллезных элементов). В связи с клинической схожестью, а также сложностями в классификации нозологий, возникают трудности в их дифференциальной диагностике [1—3].

В настоящее время среди кожно-слизистых реакций выделяют несколько состояний. Многоформная эритема (Erythema multiforme, EM) развивается обычно на фоне герпесвирусных инфекций в виде воспалительной реакции с преимущественным поражением кожи, сопровождается формированием мишеневидных элементов и незначительным поражением слизистых. Синдромы Стивенса-Джонсона

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

Клинический анализ крови			
Показатель, единицы измерения	Дата / день болезни		Референтные значения
	01.03.2024, 5 д.б.	03.03.2024, 7 д.б.	
Эритроциты, 10^{12}/л	4,7	4,36	3,90—5,10
Гемоглобин, г/л	135	130	117—153
Тромбоциты, 10^9/л	236	300	150—400
Лейкоциты, 10^9/л	8,1	11,4	4,0—9,0
Абс. количество лимфоцитов, 10^9/л	1,8	1,37	1,0—4,8
Абс. количество нейтрофилов, 10^9/л	5,8	8,81	1,8—7,7
СОЭ (по Панченкову), мм/ч	7	—	0—20
Биохимический анализ крови			
Показатель, единицы измерения	Дата / день болезни		Референтные значения
	03.03.2024, 7 д.б.	04.03.2024, 8 д.б.	
АЛТ, Ед/л	11	12	0—39
АСТ, Ед/л	51	49	0—39
билирубин общий, мкмоль/л	9	5,6	3,4—17,0
ЛДГ, Ед/л	—	645	120—246
Креатинин, мкмоль/л	92	82	58—96
Мочевина, ммоль/л	5,3	3,7	1,4—5,7
СРБ, мг/л	77	78	0,0—5,0

СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — Аланинаминотрансфераза; АСТ — Аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — Лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок

(Stevens-Johnson syndrome, SJS) и Лайелла, или токсический эпидермальный некролиз (toxic epidermal necrolysis, TEN), которые рассматриваются как единый последовательный процесс, возникают на фоне приема лекарственных препаратов и различаются по площади и тяжести поражения кожи и слизистых. С недавнего времени в литературе отдельно выделяют синдром реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (reactive infectious mucocutaneous eruption, RIME) — состояние, развивающееся на фоне бактериальных и вирусных респираторных инфекций. Частным случаем данного синдрома является поражение кожи и слизистых, вызванное *M. pneumoniae* (mycoplasma induced rash and mucositis, MIRM), которое имеет свои характерные черты — выраженные явления мукозита с минимальными поражениями кожи [1—4].

С **целью** демонстрации развития редкого осложнения атипичной респираторной инфекции представляем клинический случай. Получено информированное согласие родителей и пациента.

Клиническое наблюдение. Девочка А., 17 лет, 03.03.2024 экстренно поступила в инфекционное отделение ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» с направляющим диагнозом «Энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой», с жалобами на повышение температуры тела до 39,5°С, сухость и боль в глазах, афтозные высыпания на слизистой полости рта и малопродуктивный кашель.

Из анамнеза известно, что заболевание началось 26.02.2024 с появления сухого кашля, головной боли, повышения температуры тела до 38,0°С, однократного эпизода разжижения стула и рвоты. Осмотрена педиатром, рекомендована симптоматическая жаропонижающая терапия. 26.02—28.02.2024 отмечалось ухудшение самочувствия, сохранялся сухой кашель, фебрильная лихорадка, пациентка принимала жаропонижающие (название, дозировку не помнит). 28.02.2024 появился насморк, произошел эпизод кратковременной потери сознания. В связи с сохраняющейся лихорадкой до 38,5°С, кашлем, насморком и однократным эпизодом синкопе повторно осмотрена педиатром, рекомендовано продолжение симптоматической терапии. 01.03.2024 появилась боль в горле, кашель приобрел продуктивный характер, сохранялась лихорадка до 39,5°С и насморк. Осмотрена педиатром, дополнительно к проводимой симптоматической терапии рекомендовано орошение зева антисептиками, прием Лизобакта®. 02.03.2024, на 6-й день болезни, на фоне сохраняющейся лихорадки и симптомов поражения дыхательных путей, пациентка отметила появление конъюнктивита и сыпи на коже тыла кистей и ладоней, единичные элементы в области правого коленного и левого локтевого суставов. Вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациентка госпитализирована в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».

Анамнез жизни: ребенок от 3 беременности, 2 родов. Вес при рождении 3470 гр., длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Физическое и нервно-психическое развитие — по возрасту. Профилактические прививки проведены в соответствии с Национальным календарем.

Анамнез отягощен наличием сопутствующих заболеваний — пациентка страдает миопией и тубулоинтерстициальным поражением почек, у нефролога в настоящее время не наблюдается, постоянной медикаментозной терапии не получает. До настоящего заболевания перенесла несколько эпизодов ОРВИ, вагинит, гастродуоденит. Травмы, перенесенные оперативные вмешательства и аллергические реак-

ции отрицает. Эпидемиологический анамнез: выезд за пределы города, контакт с инфекционными больными, животными отрицает. За последние 6 месяцев антибиотики не принимала.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, менингеальной и очаговой симптоматики нет. Рост 165 см, масса тела 51 кг, SpO_2 95%, ЧД 20/мин, ЧСС 130/мин, АД 92/60 мм рт. ст. Аксиллярная температура тела 38,0°С. Кожный покров бледный, кожа век гиперемирована, отечна, определяется слизисто-гнойное отделяемое, склеры инъецированы. На коже кистей, включая ладонную поверхность (наиболее обильно), коже предплечий (необильно), и коже нижних конечностей (единично) определяется папуло-везикулезная экзантема, несколько элементов сыпи окружены венчиком гиперемии, образуя рисунок «мишени». На слизистой оболочке ротовой полости энантема в виде нежных налетов на слизистой щек, языка, ротоглотки. Миндалины увеличены до 1-й степени, без налета. Отмечается пальпаторное увеличение переднешейных лимфоузлов до 1,5—2,0 см, лимфоузлы при пальпации мягко-эластичные, безболезненные. Отмечается влажный малопродуктивный кашель, одышка в покое отсутствует. При аускультации в легких дыхание жесткое, на выдохе выслушиваются влажные хрипы в проекции нижней доли правого легкого. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание не нарушено. Стул без патологических изменений.

При поступлении 03.03.2024 выполнена рентгенография органов грудной клетки — в проекции нижней доли правого легкого участок инфильтрации легочной ткани с нечеткими контурами, что соответствует течению правосторонней нижнедолевой пневмонии. Дополнительно на рентгенограмме отмечается диффузное усиление интерстициального компонента легочного рисунка над легочными полями. Пациентке проводилось лабораторное исследование крови (табл.1), по результатам которого выявлен лейкоцитоз за счет абсолютной нейтрофилии, повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Клинические анализы мочи и кала без отклонений от нормы.

На основании исследований, проведенных в первый день госпитализации (7-й день болезни), был поставлен диагноз: внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония неуточненной этиологии. Начата антибактериальная терапия цефтриаксоном (внутривенно в дозе по 1000 мг 2 раза в сутки), инфузионная (0,9% NaCl внутривенно капельно 1000 мл, однократно) и симптоматическая терапия (ибупрофен, по 200 мг при повышении температуры тела).

Диагностический поиск для уточнения этиологии заболевания включал определение нуклеиновых кислот возбудителей ОРВИ методом ПЦР (РНК *Influenza virus A* (включая типы H1N1, H5, H7, H9), *Influenza virus B, Parainfluenza virus 3, Parainfluenza virus 4, Rhinovirus, Coronavirus NL63, Coronavirus HKUI, Respiratory Syncytial virus, Metapneumovirus, Parainfluenza virus, Parainfluenza virus 2,* ДНК *Bocavirus, Adenovirus*), результаты которого были отрицательными. Учитывая возраст, клиническую и рентгенологическую картину, было проведено качественное определение уровня антител IgM и IgG к *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. По результатам проведенных исследований 04.03.2024 (2-й день госпитализации, 8-й день болезни) обнаружены антитела IgM и IgG к

Рисунок 1. Везикуло-пустулезные элементы сыпи на ладонях, покрытые раствором бриллиантовой зелени
Figure 1. Vesicular-pustular rash elements on the palms, treated with a solution of brilliant green

Рисунок 2. Мукозит с формированием геморрагических корочек на красной кайме губ
Figure 2. Mucositis with the formation of hemorrhagic crusts along the red border of the lips

Chl. pneumoniae и *M. pneumoniae*, в связи с чем к антибактериальной терапии добавлен кларитромицин per os в дозе по 500 мг 2 раза в сутки.

Дополнительно 04.03.2024 пациентка была осмотрена отоларингологом, терапия дополнена применением деконгестантов (ксилометазолин 0,1%), туалетом полости носа физиологическим раствором; орошением ротоглотки смесью хлоргексидина биглюконата 0,05% и 2 мл лидокаина 2%. Везикуло-пустулезные элементы на коже обрабатывались бриллиантовым зеленым (рис. 1).

На третий день госпитализации (05.03.2024, 9-й день болезни) на фоне проводимой антибактериальной и симптоматической терапии сохранялись подъемы температуры тела до 39,0°С, обращала на себя внимание эволюция энантемы слизистой ротовой полости с образованием афт на месте налетов и распространение процесса на кожу губ с развитием эрозий, которые впоследствии покрылись геморрагическими корочками (рис. 2, 3). Пациентка жаловалась на боль в горле при глотании, затруднение приема пищи, светобоязнь. В рамках дифференциально-диагностического поиска для исключения микст-инфекции был проведен посев кала на *Shigella spp., Salmonella spp.*, проведено ПЦР-исследование кала для определения ДНК *Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis, Shigella spp., Salmonella spp., Campulobacter spp.*, диареегенных штаммов *E. coli,* РНК *Astrovirus, Norovirus, Rotavirus,* ПЦР-исследование мазка ротоглотки на ДНК *M. pneumoniae,* вирусов простого герпеса 1, 2 типов, определение антител к *Str. pyogenes* (антистрептолизин-О), ВИЧ — по всем исследованиям получены отрицательные результаты.

К четвертому дню госпитализации (06.03.2024, 10-й день болезни) температура тела нормализовалась, однако

Рисунок 3. Мукозит полости рта
Figure 3. Oral mucositis

Рисунок 4. Поражение глаз с развитием склерита и конъюнктивита
Figure 4. Eye damage with the development of scleritis and conjunctivitis

ввиду отсутствия положительной динамики в явлениях сыпи и полимукозита на фоне проводимой терапии дифференциальный диагноз был расширен такими заболеваниями, как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема. Дополнительно 06.03.2024 пациентка была осмотрена офтальмологом, по результатам консультации терапия скорректирована с учетом течения конъюнктивита (рис. 4). Дополнительно назначены для местного применения тобрамицин 0,3% по 1 капле 4 раза в день и интерферон альфа-2b + дифенгидрамин по 1 капле 6 раз в сутки.

07.03.2024 (11-й день болезни) пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде уменьшения боли в горле, нормализации температуры в течение последних суток. При объективном осмотре эрозии на слизистой ротоглотки на стадии эпителизации, уменьшились явления конъюнктивита, гиперемия элементов экзантемы стала менее выраженной. В ходе поиска в специализированной литературе был обнаружен синдром реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдром), диагностическими критериями которого являются: 1) развитие у детей, подростков (у взрослых встречается редко); 2) слизисто-кожная сыпь, затрагивающая один или несколько участков с вовлечением < 10% площади поверхности тела; 3) рассеянные везикулезно-буллезные или атипичные мишеневидные элементы сыпи; 4) отсутствие в анамнезе приема новых лекарственных препаратов в течение нескольких недель; 5) наличие в анамнезе продромальных симптомов (кашель, лихорадка, недомогание) в предыдущие 7—10 дней; 6) идентификация *M. pneumoniae* (реже *Chl. pneumoniae*, респираторных вирусов) [5]. Учитывая выполнение всех критериев, пациентке был поставлен диагноз: внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония, вызванная *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, осложненная развитием реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдром).

Принимая во внимание улучшение состояния пациентки к этому моменту (07.03.2024), от применения глюкокортикостероидов и препаратов внутривенного иммуноглобулина было решено отказаться. За период 08.03—09.03.2024 на фоне проводимой терапии отмечалась стойкая нормализация температуры тела, явления полимукозита и сыпи с тенденцией к разрешению. К 10.03.2024 (14-й день болезни) девочка не предъявляла активных жалоб, при физикальном осмотре слкеры инъецированы, однако явления конъюнктивита купированы. Сохранялась умеренная гиперемия ротоглотки, единичные эрозии в стадии эпителизации. На коже губ эрозии в стадии разрешения, покрытые необильными геморрагическими корочками. На коже конечностей сохранялись элементы сыпи в стадии разрешения. Аускультативно определялось жесткое дыхание, хрипы не выслушивались. Других отклонений при физикальном исследовании выявлено не было, ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства.

Обсуждение

Представленный нами клинический случай демонстрирует редко встречающееся осложнение респираторной инфекции, вызванной атипичными возбудителями (*Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*) в виде кожно-слизистой реакции.

Поражение кожи и слизистых при респираторных инфекциях до 2015 г. в литературе описываются как многоформная эритема или синдром Стивенса-Джонсона, ассоциированные с инфекционными агентами. В 2015 году доктор Theresa N. Canavan провела систематический обзор подобных случаев и ввела термин MIRM для всех кожно-слизистых реакций при микоплазменной инфекции [2]. В дальнейшем в 2018 году в работе Ramien M.L. et al. предложен термин реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдром) для тех кожно-слизистых осложнений, которые вызваны любыми респираторными возбудителями, который получил большее распространение [3].

С учетом вышеизложенного, в последние годы значительно изменилось представление о классификации иммуноопосредованных дерматозов. Принципиально их можно разделить на две большие группы, одна из которых является лекарственно-индуцированной реакцией (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), а вторая результатом иммунного ответа на инфекционные патогены (реактивная инфекционная слизисто-кожная сыпь и многоформная эритема) [1, 3]. Лекарственно-индуцированные реакции требуют немедленной отмены приема лекарственного препарата, послужившего триггером заболевания, и раннего начала иммуносупрессивной терапии. Вторая группа имеет более благоприятный прогноз, не нуждается в агрессивной иммуносупрессивной терапии, но в случае активного течения инфекции есть необходимость применения этиотропного лечения. Инфекционно-опосредованные реакции могут рецидивировать в 8—38% случаев на фоне повторной инфекции патогеном, вызвавшим первый эпизод, или других бактериальных и вирусных инфекций [6, 7, 8].

Несмотря на то, что в настоящее время все кожно-слизистые реакции, ассоциированные с инфекциями, принято разделять на многоформную эритему и реактивную инфекционную слизисто-кожную сыпь, до сих пор ведутся активные обсуждения на тему четких диагностических критериев этих состояний [1, 2]. В российской литературе описаны лишь единичные случаи реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи, что подчеркивает важность продолжения исследований на эту тему [9].

Данный клинический случай демонстрирует трудности в правильной диагностике реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдрома), связанные как с недостаточным количеством данных о кожно-слизистых реакциях, ассоциированных с инфекциями в русскоязычной литературе, так и с широким спектром симптомов респираторных заболеваний (от выраженного интоксикационно-лихорадочного синдрома с катаральными явлениями до стертых проявлений инфекции) в сочетании с морфологически разнообразными поражениями кожи и слизистых.

В нашем случае выполнение всех принятых на настоящий момент критериев реактивной инфекционной слизисто-кожной сыпи (RIME-синдрома) позволило установить правильный диагноз пациентке и выбрать дальнейшую тактику ведения. Нами не применялись гормональные препараты, внутривенный иммуноглобулин, циклоспорин и инфликсимаб в связи с положительной динамикой на фоне этиотропной терапии.

Выводы

Кожно-слизистые поражения при инфекционных заболеваниях могут проявляться многообразием клинической картины. Появление сыпи с полимукозитом у пациентов с инфекционными заболеваниями представляет определенные трудности в дифференциальной диагностике. Помимо других иммуно-опосредованных дерматозов (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема), дифференциальный диагноз должен включать в себя в том числе реактивную инфекционную слизисто-кожную сыпь (RIME-синдром), так как некорректная интерпретация высыпаний в контексте лекарственной аллергии может повлечь за собой неправильную тактику лечения.

Список литературы:

1. Ramien M.L., A. Bahubeshi, I. Lara-Corrales, E. Pope, M.L. Levy, A.J. Nopper, N.H. Shear, L. Eichenfield, Blistering severe cutaneous adverse reactions in children: proposal for paediatric-focused clinical criteria. *British Journal of Dermatology,* 1 August 2021; 185(2):447—449. doi.org/10.1111/bjd.20063
2. Canavan T.N., Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Feb; 72(2):239—45. doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
3. Ramien M.L., Bruckner AL. Mucocutaneous Eruptions in Acutely Ill Pediatric Patients-Think of Mycoplasma pneumoniae (and Other Infections) First. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 1; 156(2):124—125. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3589.
4. Lerch M., Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb; 54(1):147—176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z.
5. Mathes E., Kittler NW. Reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME). UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/reactive-infectious-mucocutaneous-eruption-rime. Accessed: 18.11.2023
6. Pan C.X., Hussain SH. Recurrent reactive infectious mucocutaneous eruption: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Aug; 89(2):361—364. doi: 10.1016/j.jaad.2023.03.027.
7. Ramien M., Goldman JL. Pediatric SJS-TEN: Where are we now? *F1000Res.* 2020 Aug 13; 9:F1000 Faculty Rev-982. doi: 10.12688/f1000research.20419.1.
8. Mazori D.R., Nagarajan S, Glick SA. Recurrent reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME): insights from a child with three episodes. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37:545—547. doi: 10.1111/pde.14142.
9. Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Анджель А.Е., Бирюкова М.В., Гитинов Ш.А., Горев В.В., Дегтярева Е.А., Деева Е.В., Жданова О.И., Карпенко М.А., Кессель А.Е., Носов С.А., Павлова Е.С., Шейко С.Н., Шолтояну А.В. Внелегочные проявления инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, у детей. Детские инфекции. 2024; 23(2):45—51. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-45-51

References:

1. Ramien M.L., A. Bahubeshi, I. Lara-Corrales, E. Pope, M.L. Levy, A.J. Nopper, N.H. Shear, L. Eichenfield, Blistering severe cutaneous adverse reactions in children: proposal for paediatric-focused clinical criteria. *British Journal of Dermatology,* 1 August 2021; 185(2):447—449. doi.org/10.1111/bjd.20063
2. Canavan T.N., Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Feb; 72(2):239—45. doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
3. Ramien M.L., Bruckner AL. Mucocutaneous Eruptions in Acutely Ill Pediatric Patients-Think of Mycoplasma pneumoniae (and Other Infections) First. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 1; 156(2):124—125. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3589.
4. Lerch M., Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb; 54(1):147—176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z.
5. Mathes E., Kittler NW. Reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME). UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/reactive-infectious-mucocutaneous-eruption-rime. Accessed: 18.11.2023
6. Pan C.X., Hussain SH. Recurrent reactive infectious mucocutaneous eruption: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Aug; 89(2):361—364. doi: 10.1016/j.jaad.2023.03.027.
7. Ramien M., Goldman JL. Pediatric SJS-TEN: Where are we now? *F1000Res.* 2020 Aug 13; 9:F1000 Faculty Rev-982. doi: 10.12688/f1000research.20419.1.
8. Mazori D.R., Nagarajan S, Glick SA. Recurrent reactive infectious mucocutaneous eruption (RIME): insights from a child with three episodes. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37:545—547. doi: 10.1111/pde.14142.
9. Kolganova N.I., Ovsyannikov D.Yu., Angel A.E., Biryukova M.V., Gitinov Sh.A., Gorev V.V., Degtyareva E.A., Deeva E.V, Zhdanova O.I., Karpenko M.A., Kessel A.E., Nosov S.A., Pavlova E.S., Sheiko S.N., Sholtoyanu A.V. Extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2024; 23(2):45—51. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-45-51.

Статья поступила 06.12.2024

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

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

CC BY 4.0

Кафедре детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России — 60 лет

Чебуркин А. А., Чеботарева Т. А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

На протяжении шести десятилетий кафедра детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России занимает лидирующие позиции в одной из ключевых областей педиатрии — детских инфекционных болезней. За все время работы был накоплен значительный педагогический и научно-исследовательский опыт, что заслужило уважение не только инфекционистов, но и специалистов других педиатрических направлений. С момента своего создания и по сей день кафедра ставит в приоритет последипломное образование, повышение квалификации врачей, подготовку специалистов в клинической ординатуре и аспирантуре. Научная деятельность охватывает наиболее актуальные темы, что обеспечивает как научную новизну, так и практическую значимость проводимых исследований. Кроме того, кафедра постоянно совершенствует образовательный процесс по специальности «Инфекционные болезни». Итогами этой деятельности являются множество выпускаемых методических рекомендаций и пособий, а также представление сотрудниками кафедры результатов работы на научных конференциях, конгрессах и съездах.

Ключевые слова: Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, кафедра детских инфекционных болезней, детские инфекции, педагогика, последипломное образование врачей

The Department of Pediatric Infectious Diseases of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation is 60 years old

Cheburkin A. A., Chebotareva T. A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

For six decades, the Department of Pediatric Infectious Diseases of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation has been a leader in one of the key areas of pediatrics — pediatric infectious diseases. Over the course of its work, significant teaching and research experience has been accumulated, which has earned the respect of not only infectious disease specialists, but also specialists in other pediatric fields. Since its inception and to this day, the department has prioritized postgraduate education, advanced training of doctors, training of specialists in clinical residency and postgraduate study. Scientific activity covers the most relevant topics, which ensures both scientific novelty and practical significance of the research. In addition, the department constantly improves the educational process in the specialty «Infectious diseases». The results of this activity are many published methodological recommendations and manuals, as well as the presentation of the results of the department's work at scientific conferences, congresses and conventions.

Keywords: Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Department of Children's Infectious Diseases, Children's Infections, Pedagogy, Postgraduate Education of Doctors

Для цитирования: Чебуркин А.А., Чеботарева Т.А. Кафедре детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России — 60 лет. Детские инфекции. 2025; 24(1):68-70. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-68-70

For citation: Cheburkin A.A., Chebotareva T.A. The Department of Pediatric Infectious Diseases of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation is 60 years old. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2025; 24(1):68-70. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-68-70

Информация об авторах:

Чебуркин Андрей Андреевич (Cheburkin A.), д.м.н., профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; cheburkinaa@rmapo.ru; https://orcid.org/0000-0001-7257-8731

Чеботарева Татьяна Александровна (Chebotareva T.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; chebotarevata@rmapo.ru; http://orcid.org/000-0002-6607-3793

21 декабря 2024 года кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России исполнилось 60 лет. Она была организована в 1964 году на базе функционировавшего с 1947 года при кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ) отдела детских инфекционных болезней. Изначально клиническими базами кафедры были больница им. С.П. Боткина и детская клиническая больница им. И.В. Русакова. С 1972 года работа по основным направлениям деятельности стала проводиться на базе ДГКБ № 9 им. Ф.Э. Дзержинского (ныне ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ), а с 1984 года по настоящее время — на базах Тушинской детской городской больницы (сейчас — Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ) и КИБ № 1, КИБ № 2. Новой клинической базой кафедры с 2025 года стала инфекционная больница Калужской области.

История кафедры: имена и основные этапы. Под руководством профессора Марии Ефимовны Сухаревой (1897—1991), организатора кафедры, в 1964—1972 гг. сложился коллектив, состоящий из известных инфекционистов: Любови Абрамовны Берзины, Евдокии Александровны Линяевой, Калерии Вульфовны Блюменталь, Изольды Николаевны Руденской, Антонины Александровны Чупрыниной, Норы Леонидовны Махлиновской, Татьяны Анатольевны Румянцевой и Лидии Федоровны Нестериной, которая работала на кафедре со дня ее основания в течение 58 лет и внесла неоценимый вклад в образование педиатров-инфекционистов России. Основные направления научной работы в этот период — изучение кишечных инфекций, скарлатины, дифтерии, коклюша, острых респираторных вирусных инфекций. Результаты проведенных исследований были опубликованы более чем в 200 статьях, руководствах и монографиях. С этого времени кафедра стала

признанной школой детских инфекционистов СССР — благодаря и преподавательской деятельности сотрудников кафедры, и организации научных исследований по наиболее важным и актуальным направлениям детской инфектологии.

Большая методическая работа по созданию учебных, методических пособий и монографий проводилась под руководством профессора Владимира Сергеевича Казарина, заведовавшего кафедрой с 1972 по 1984 год. Исследования, посвященные крупу и инфекционному мононуклеозу у детей [1, 2], были удостоены государственных наград: бронзовой медали ВДНХ и диплома II степени МЗ РСФСР. С этого периода и по настоящее время сначала ассистентом, затем доцентом работает Людмила Алексеевна Павлова — блестящий преподаватель с большим опытом не только педагогической, но и клинической работы.

В 1985—2002 гг. кафедрой руководила профессор Валентина Петровна Тимина, авторитетный в СССР специалист в области инфекционной патологии и эпидемиологии, под руководством которой было защищено 14 кандидатских и 1 докторская диссертация. Основные направления научной работы сотрудников кафедры в это время составляли исследования фармакокинетики антибактериальных препаратов, совершенствование диагностики и терапии различных инфекционных заболеваний у детей, в том числе менингитов, пневмоний и острых кишечных инфекций. Кроме того, во все годы особое внимание в педагогической и научной работе уделялось неотложной терапии при инфекционных заболеваниях у детей и изучению иммунопатогенеза вирусных инфекций.

На кафедре в разные годы успешно и плодотворно работали Игорь Иванович Сидоров, Владимир Семенович Левин, Эмилия Олеговна Исполатовская, Ирина Ивановна Ульянова. Существенный вклад в учебно-методическое направление работы кафедры оказала замечательный педагог и клиницист Евгения Витальевна Станцо, которая более 15 лет заведовала учебной частью кафедры.

С 2002 г. по 2024 г. кафедрой руководила профессор Людмила Николаевна Мазанкова, Заслуженный врач РФ, специалист в области детских инфекционных болезней с приоритетом интересов в изучении кишечных инфекций, микроэкологических аспектов патологии, вирусных заболеваний и других нозологий. С 2024 г. кафедрой руководит Заслуженный врач РФ, профессор Татьяна Александровна Чеботарёва. После окончания аспирантуры в фокусе ее научной и клинической работы — сначала в должности ассистента, затем доцента и профессора — были респираторные, герпесвирусные, ВИЧ-инфекции, иммунология инфекционных заболеваний.

В настоящее время коллектив кафедры составляют 9 преподавателей — опытных педагогов, клиницистов и инфекционистов: это заведующая кафедрой д.м.н., профессор Т.А. Чеботарева, д.м.н., доцент С.Г. Горбунов, д.б.н., профессор Е.А. Черникова, д.м.н. О.П. Попова, д.м.н., профессор А.А. Чебуркин, к.м.н., доцент Л.А. Павлова, к.м.н. О.И. Дёмина, к.м.н. Э.Р. Самитова, к.м.н. О.И. Климова.

Кафедра детских инфекционных болезней в настоящее время: учебно-методическая деятельность. Сотрудники кафедры вносят существенный вклад в совершенствование профессиональных компетенций врачей-инфекционистов и педиатров России: в рамках проводимых 10—12 циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки ежегодно проходят обучение 200—250 специалистов. Учебные программы по специальности «Инфекционные болезни» постоянно обновляются в соответствии с новейшими технологиями оказания лечебно-профилактической помощи детям с инфекционными заболеваниями.

Основными направлениями методической работы кафедры являются оптимизация учебного процесса, совершенствование лекционного материала, освоение новых форм практических занятий и проведения семинаров, лекций, разработка и внедрение тестовых вопросов и контроля знаний. В последнее время существенное внимание уделяется организации дистанционного образовательного процесса, в том числе созданию электронных образовательных курсов. Результаты этой деятельности отражены более чем в 100 методических рекомендациях и монографиях.

Ежегодно публикуется более 50 печатных работ, среди которых справочник практического врача «Детские инфекции», «Краткий справочник по детским инфекциям», учебные пособия для врачей «Рациональная антимикробная химиотерапия инфекционных болезней у детей» и «Клинико-эпидемиологическая характеристика, диагностика и лечение респираторного микоплазмоза у детей» [3, 4, 5, 6]. Созданы учебные программы ДПО «Герпесвирусные инфекции: диагностика, особенности клинического течения, лечение и профилактика», «Инфекционные болезни», «Инфекционные болезни в практике педиатра», «Столбняк: клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика», «Коклюш: современные вызовы и угрозы» и «Вакцины как иммунобиологические препараты». Профессором Т.А. Чеботаревой получены патенты РФ на изобретения (Способ лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Иммунобиотический комплекс. Способ профилактики гриппа и острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой).

Молодые ученые и ординаторы кафедры. Особое внимание на кафедре детских инфекционных болезней уделяется работе с молодежью: за последние 10 лет здесь получили образование более 170 ординаторов и аспирантов.

С 2019 года обучение на программах подготовки кадров высшей квалификации в аспирантуре по специальности «3.1.22. Инфекционные болезни» прошли 12 человек. За последние три года были подготовлены и защищены 3 кандидатские диссертации, две из них под научным руководством д.м.н., профессора Т.А. Чеботаревой: «Клинико-иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей» (О.И. Дёмина), «Прогнозирование рисков перинатальной ВИЧ/ВГС ко-инфекции» (А.А. Хаматова), а также одна под руководством д.м.н., профессора Л.Н. Мазанковой: «Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями у детей» (Н.А. Драчева). Молодые специалисты активно выступают с докладами на конференциях и конгрессах, в том числе и с международным участием, публикуют результаты своей работы в ведущих отечественных и зарубежных изданиях и удостаиваются премий и наград за вклад в развитие здравоохранения. Помимо практической и научно-исследовательской деятельности аспиранты и ординаторы кафедры принимают активное участие в общественной жизни РМАНПО (например, Совета молодых ученых Академии), а также организуют санитарно-просветительную работу среди населения.ххэ

Научно-практическая деятельность: цифры, темы, сотрудничество. С целью внедрения в практику врачей различных педиатрических специальностей современных методов диагностики, профилактики и лечения инфекционных и ассоциированных с ними соматических заболеваний усилиями сотрудников кафедры и ведущих специалистов России под руководством профессора Л.Н. Мазанковой, профессора Т.А. Чеботаревой и профессора С.Г. Горбунова в период с 2004 года проведено более 30 Всероссийских научно-практических междисциплинарных и конференций, посвященных инфекционным заболеваниям у детей. В их числе, например, ежегодные конференции с международным участием «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» и «Клинико-им-

мунологические особенности инфекционных заболеваний: возрастная эволюция», онлайн-конференции «Междисциплинарный консилиум в педиатрии», «Ротавирусная инфекция».

Ежегодно сотрудники кафедры делают более 80 докладов на научно-практических конференциях и съездах, среди которых результаты научно-исследовательской работы, в последние годы посвященной различным аспектам детской инфектологии и смежных дисциплин: иммунопатогенезу и перспективам вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний, современным возможностям патогенетической терапии острых кишечных инфекций, эффективности пробиотиков в лечении и профилактике антибиотико-ассоциированной диареи, иммунотерапии и иммунопрофилактике ОРВИ, особенностям течения COVID-19 у детей с различными соматическими заболеваниями, клинико-иммунологическим особенностям сочетанных инфекций с коклюшем, применению прямой противовирусной терапии хронического гепатита С в педиатрической практике, оценке качества жизни детей и подростков, перенесших острые респираторные, кишечные и герпесвирусные инфекции, а также особенностям течения кори на этапе элиминации.

Кроме того, в настоящий момент основными направлениями научно-исследовательской работы кафедры являются совершенствование методов диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного и респираторного тракта у детей, изучение их эпидемиологии, этиологии и патогенеза, оптимизация диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов и выявление особенностей оппортунистических инфекций в возрастном аспекте. Существенное внимание уделяется антибактериальной терапии, исследованиям микроэкологических аспектов инфекционной патологии, вакцинопрофилактике, выявлению факторов риска неблагоприятных исходов и последствий различных инфекционных заболеваний, диагностике и лечению COVID-19, мультисистемного педиатрического синдрома и постковидных проявлений [7, 8, 9]. Результаты научных исследований кафедры представлены в авторитетных научных изданиях [10, 11, 12].

Научно-педагогическая деятельность кафедры детских инфекционных болезней осуществляются в сотрудничестве с коллективами других кафедр РМАНПО, в том числе ее филиалов в Казани, Новокузнецке, Иркутске и Пензе, а также совместно с ведущими научно-исследовательскими центрами и клиниками России. В течение 60 лет на кафедре подготовлено и защищено 8 докторских и 56 кандидатских диссертаций.

Долгосрочные и результативные исследования, а также практическая и учебная деятельность, сосредоточенные на ключевых аспектах борьбы с инфекциями у детей, позволили кафедре детских инфекционных болезней занять ведущую позицию в системе послевузовского образования для врачей, специализирующихся на инфекционных заболеваниях в детском возрасте.

Список литературы:

1. Нисевич Н.И., Казарин В.С., Пашкевич Г.С. Круп у детей. М.: Медицина, 1973:16.
2. Нисевич Н.И., Казарин В.С., Гаспарян М.О. Инфекционный мононуклеоз у детей. М.: Медицина, 1975:180.
3. Рациональная антимикробная химиотерапия инфекционных болезней у детей: учебное пособие. Чеботарева Т.А., Савельева М.И., Лазарева Н.Б., Горбунов С.Г. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2021:163.
4. Клинико-эпидемиологическая характеристика, диагностика и лечение респираторного микоплазмоза у детей: Учебно-методическое пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 2024:70.
5. Детские инфекции. Справочник практического врача. Под ред. проф. Л.Н. Мазанковой. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2021:304.
6. Краткий справочник по детским инфекциям. Горбунов С.Г., Чеботарева Т.А., Нестерина Л.Ф., Павлова Л.А., Попова О.П. Сер. Библиотека врача-специалиста. Москва, 2022.
7. Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А. Междисциплинарный взгляд на инфекционные болезни у детей. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей. Итоги конференции. Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. 2018; 1(15):4—12.
8. Горбунов С.Г., Бицуева А.В., Чебуркин А.А., Одинаева Н.Д. COVID-19 и ожирение у детей: клинико-диагностические параллели. Журнал инфектологии. 2024;16(2):28—36.
9. Мазанкова Л.Н. и др. К вопросу дифференциальной диагностики бактериальных инфекций и педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома в период пандемии COVID-19. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(6):162—167. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-162-167
10. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Короид Н.В. и др. Редкая форма генерализованной менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W. Журнал инфектологии. 2020; 12(1):111—118.
11. Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н. Ротавирусная инфекция и иммунитет: дискуссионные вопросы клинико-иммунологических исследований. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(2): 28—33.
12. Хаматова А. А., Чеботарева Т.А., Балмасова И.П. Тканерезидентные натуральные киллеры: особенности функционирования в матке и децидуальной оболочке. Иммунология. 2021; 42(5): 574—580.

References:

1. Nisevich N.I., Kazarin V.S., Pashkevich G.S. *Croup in children.* Moscow: Medicine, 1973:16. (In Russ.)
2. Nisevich N.I., Kazarin V.S., Gasparyan M.O. *Infectious mononucleosis in children.* Moscow: Medicine, 1975:180. (In Russ.)
3. Rational antimicrobial chemotherapy of infectious diseases in children: a tutorial. Chebotareva T.A., Savelyeva M.I., Lazareva N.B., Gorbunov S.G. Moscow: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education RMANPO of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021:163. (In Russ.)
4. Clinical and epidemiological characteristics, diagnosis and treatment of respiratory mycoplasmosis in children: A teaching aid. M.: FGBOU DPO RMANPO MH RF, 2024:70. (In Russ.)
5. Childhood infections. Handbook of a practicing physician. Ed. by prof. L.N. Mazankova. 3rd ed., revised and enlarged. M.: MEDpress-inform, 2021:304. (In Russ.)
6. Brief reference book on childhood infections. Gorbunov S.G., Chebotareva T.A., Nesterina L.F., Pavlova L.A., Popova O.P. Series. Library of a specialist physician. Moscow, 2022. (In Russ.)
7. Mazankova L.N., Cheburkin A.A. Interdisciplinary view of infectious diseases in children. Infectious aspects of somatic pathology in children. Conference results. *Effective Pharmacotherapy. Epidemiology and Infections.* 2018; 1(15):4—12. (In Russ.)
8. Gorbunov S.G., Bitsueva A.V., Cheburkin A.A., Odinaeva N.D. COVID-19 and obesity in children: clinical and diagnostic parallels. *Journal of Infectology.* 2024;16(2):28—36. (In Russ.)
9. Mazankova L.N. ey al. On the issue of differential diagnostics of bacterial infections and pediatric multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo.* 2021; 100(6):162—167. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-162-167 (In Russ.)
10. Mazankova L.N., Samitova E.R., Koroid N.V., et al. A rare form of generalized meningococcal infection caused by Neisseria meningitidis serogroup W. *Journal of Infectology.* 2020; 12(1):111—118. (In Russ.)
11. Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Oskin A.N. Rotavirus infection and immunity: controversial issues of clinical and immunological studies. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020; 65(2):28—33. (In Russ.)
12. Khamatova A.A., Chebotareva T.A., Balmasova I.P. Tissue-resident natural killers: features of functioning in the uterus and decidua. *Immunology.* 2021; 42(5): 574—580. (In Russ.)

Статья поступила 22.12.2024

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

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

CC BY 4.0

Резолюция XXIII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

МОСКВА, 2—3 декабря 2024 года

Resolution of the XXIII Congress of Children's Infectious Disease Specialists of Russia with international participation «Current issues of infectious pathology and vaccination prevention»

MOSCOW, December 2—3, 2024

XXIII Конгресс детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» организован Ассоциацией педиатров-инфекционистов, Президентом которой является академик РАН Учайкин Василий Федорович.

Повестка Конгресса была чрезвычайно актуальной в связи с продолжающейся высокой заболеваемостью COVID-19 в постпандемийный период, в который активизировалось много серьезных инфекционных болезней — корь, коклюш, тяжелая менингококковая инфекция W-135, грипп типа В, респираторный микоплазмоз, гепатит С, что особенно значимо и важно для практического здравоохранения.

Открывая XXIII Конгресс детских инфекционистов России с международным участием, на Пленарном заседании заместитель Председателя конгресса профессор Шамшева Ольга Васильевна, приветствуя и поздравляя участников, указала на продолжающийся значительный рост инфекционных болезней у детей в 2023 и 2024 годах, что поднимает чрезвычайно важную проблему — необходимость введения специальности «детский инфекционист», наряду со специальностями детский эндокринолог, детский уролог, детский хирург и др., подчеркнув, что эту позицию занимает и Президент Ассоциации педиатров-инфекционистов России академик РАН В.Ф. Учайкин.

На пленарном заседании выступили: директор ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» член-корреспондент РАН Жданов Константин Валерьевич с докладом «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей», директор Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского академик РАН Лукашев Александр Николаевич с докладом «Возникающие вирусы: от новых-старых Коксаки до болезни Х» и член международного общества врачей медицины путешествий (ISTM) д.м.н., профессор Еровиченков Александр Анатольевич с докладом «Медицина путешествий — актуальное направление современной медицинской науки».

В более 30 симпозиумах Конгресса были отражены все ведущие современные проблемы инфекционных болезней у детей глобального характера (пандемии инфекционных болезней — SARS-CoV-2 (COVID-19), ВИЧ-инфекция (HIV1/2), туберкулез, гемоконтактные гепатиты С и В, малярия, как на мировом уровне в материалах ВОЗ (WHO), так в отдельных регионах (Европейском, Азиатском, Африканском, Американском), а также наиболее детально в нашей стране и отдельных ее регионах.

Следует особо подчеркнуть большую практическую значимость и перспективность организации нового симпозиума «Форум молодых ученых», вызвавший огромный интерес не только у студентов, но и среди ученых и преподавателей.

Программа XXIII Конгресса детских инфекционистов России аккредитована Комиссией по оценке учебных мероприятий и материалов установленным требованиям для НМО на 12 кредитных единиц по следующим специальностям: аллергология и иммунология, бактериология, вирусология, инфекционные болезни, неонатология, общая врачебная практика (семейная медицина), оториноларингология, педиатрия.

XXIII Конгресс детских инфекционистов России с международным участием завершился подведением итогов Конкурса молодых ученых, награждением победителей с вручением дипломов и ценных подарков. Ежегодный конкурс в виде постерных работ проводится в целях поддержки молодых ученых, содействия их профессиональному росту, популяризации их научных достижений, повышения качества исследований в сфере здравоохранения.

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

— ежегодно проводить Конгресс педиатров-инфекционистов России с обсуждением наиболее актуальных

вопросов инфекционной патологии у детей;
— проводить среди педиатров и врачей других специальностей доктрину активной иммунизации детей — решение многих проблем инфекционной патологии у детей связано с вакцинопрофилактикой;
— способствовать прогрессу методологии вакцинопрофилактики и активному внедрению в практику здравоохранения новых совершенных вакцин;
— активизировать работу по охвату профилактическими прививками против коклюша (у подростков и взрослых лиц групп риска), кори, краснухи, гриппа (квадривалентными вакцинами), ветряной оспы, менингококковой инфекции, папилломавирусной инфекции и новыми вакцинами против гепатита В;

— в рамках юридических оснований вакцинопрофилактики в РФ развивать негосударственную вакцинацию;

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

— считать приоритетными для углубленных научно-практических исследований следующие направления: принципы организации медицинской помощи детям с инфекционной патологией; создание новых медицинских технологий в области диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний; обоснование внедрения в практику новых лекарственных средств, диагностических препаратов и тест-систем, новой медицинской техники и изделий медицинского назначения; совершенствование работы лабораторной диагностики инфекций, повышающей диагностическую ценность и достоверность результатов; развитие приоритетов фтизиатрической науки и практики в современных социально-экономических условиях; поддержка и развитие программы МЗ РФ в рамках гуманитарной миссии «Круг добра» по лечению детей с хроническим гепатитом С в возрасте 3 лет и старше противовирусными препаратами прямого действия; совершенствование работы Телемедицинских консультаций по медицинской помощи (реанимационной, экстренной, плановой, паллиативной) детям с инфекционными болезнями.

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

Несомненно, практический интерес представляет обсуждение клинических рекомендаций по инфекционным болезням у детей.

Решено провести в 2025 году очередной XXIV Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики».