



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

2021
Том 20 №3

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

- ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ В ПЕРИОДЫ ПОДЪЁМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В г. МОСКВЕ
- ХАРАКТЕРИСТИКА СТАДИИ ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
- РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СТАФИЛОКОККОВОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА
- CL. DIFFICILE-ИНФЕКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

DETSKIE INFEKTSII=CHILDREN'S INFECTIONS • 2021 Vol. 20, Issue 3

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS INFECTIONISTS

ISSN 2072-8107 Print

ISSN 2618-8139 Online

On-line версия

elibrary.ru

detinf.elpub.ru

18+

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и урогенитальные инфекции)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам¹



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴



Противовирусный препарат №1 для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с первых дней жизни и беременных женщин²



Входит более чем в: 40 федеральных стандартов оказания медицинской помощи и 35 клинических рекомендаций Минздрава РФ³

Реклама



Для медицинских работников и фармацевтов

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

¹ Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель — с рождения; ВИФЕРОН® Мазь — с 1 года
Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории — с 14 недели гестации,
ВИФЕРОН® Мазь/Гель — без ограничений
© ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

² Премия Smartpharma Awards 2021

³ www.rosminzdrav.ru, www.niidi.ru, www.nnoi.ru, www.pediatr-russia.ru

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020

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	Ф. С. Харламова — д.м.н., профессор
ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР	О. В. Молочкова — к.м.н., доцент

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

Подписано в печать 27.09.2021 г.

УДК 616.9-053.2

Тираж 3000 экз.

© АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова, И. М. Османов, И. И. Афуков, Н. А. Драчева, А. Б. Малахов, Т. А. Гутырчик, В. Г. Акимкин, А. А. Плоскирева, Л. О. Таранов. Клиника-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020–2021 гг. 5
- Е. Д. Шедько, А. В. Лазарева, С. Н. Зоркин, И. Е. Новикова, М. Г. Вершинина, О. Ю. Тимошина, Е. Н. Головешкина, А. П. Фисенко, В. Г. Акимкин. Динамика частоты встречаемости уропатогенов и антимикробных детерминант резистентности при детской значимой бактериурии в 2017 и 2019 годах: моноцентровое исследование 11
- В. Б. Денисенко, Э. М. Симованьян. Клинико-иммунологическая характеристика и динамика стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции у детей с учетом пути заражения 18
- С. Ю. Носырева, А. С. Паньков, А. Г. Корнеев. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: клинико-лабораторные и диагностические аспекты 23

Вакцинопрофилактика

- О. В. Шамшева, Е. О. Кочетова, И. В. Полеско, О. А. Майорова, В. В. Белякова, В. А. Конев. Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни 29

Вопросы терапии

- О. Г. Кимирилова, Г. А. Харченко. Результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами: проспективное исследование 33

Обзор литературы

- Л. Н. Мазанкова, С. Г. Перловская, О. В. Рыбальченко. *C. difficile*-инфекция у новорожденных: решенные и нерешенные вопросы 39
- С. Б. Чуелов, А. Л. Россина. Парагонимоз (инвазия, вызванная легочными сосальщиками) 48

В помощь практическому врачу

- В. С. Соболенкова, С. Ю. Федоров. К вопросу о гипердиагностике пневмоний у детей в первичном звене 55
- Т. А. Бриткова, П. В. Исаева, Г. Ф. Низамова. Влияние режима самоизоляции на распространенность инфекционных заболеваний у детей, проживающих в городской и сельской местности 58
- З. М. Мустафаева. Роль медицинских профилактических осмотров в обязательной диспансеризации детей в Азербайджане 61

Случай из практики

- Л. В. Крамарь. Случай тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии у ребенка 1 года 64
- Е. Р. Мескина, Е. Е. Целипанова, Т. А. Сохатюк. Клинический случай новой коронавирусной инфекции у подростка с язвенным колитом 67



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	F. S. Harlamova — MD, 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
S. M. Bezrodnova — MD, Professor, Stavropol
B. M. Blokhin — MD, Professor, Moscow
A. G. Bokovoy — MD, Professor, Moscow
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel
A. V. Gordeets — MD, Professor, Vladivostok
A. V. Gorelov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
L. I. Ilienkov — MD, Professor, Moscow
T. A. Daminov — Academician of the ASRU, MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan
O. K. Kiselevich — PhD, Associate Professor, Moscow
O. V. Kladova — MD, Professor, Moscow
A. A. Korsunskiy — 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, Moscow
N. V. Polunina — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
I. V. Polesko — MD, Professor, Moscow
M. S. Savenkova — MD, Professor, Moscow
I. G. Sitnikov — MD, Professor, Yaroslavl
E. M. Simovanyan — MD, Professor, Rostov-on-Don
N. V. Scripchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
V. N. Timchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
L. N. Tychiev — MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan
V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
V. F. Uchaikin — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
F. S. Kharlamova — MD, Professor, Moscow
G. A. Harchenko — MD, Professor, Astrakhan
T. A. Chebotareva — MD, Professor, Moscow
S. G. Cheshik — 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 27.09.2021

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- L. N. Mazankova, E. R. Samitova, I. M. Osmanov, I. I. Afukov, N. A. Dracheva, A. B. Malakhov, T. A. Gutyrychik, V. G. Akimkin, A. A. Ploskireva, L. O. Taranov. Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of an increase in the incidence in Moscow in 2020-2021 5
- E. D. Shedko, A. V. Lazareva, S. N. Zorkin, I. E. Novikova, V. G. Vershinina, O. Yu. Timoshina, E. N. Goloveshkina, A. P. Fisenko, V. G. Akimkin. Prevalence dynamics of uropatogens and antimicrobial resistance determinants in children's significant bacteriuria in 2017 and 2019: a monocenter study 11
- V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan. Clinical and immunological characteristic and dynamic of the secondary diseases stage of HIV infection in children, taking into account the route of infection 18
- S. Yu. Nosyreva, A. S. Pankov, A. G. Korneev. New coronavirus infection (COVID-19) in children: clinical, laboratory and diagnostic aspects 23

VACCINE PROPHYLAXIS

- O. V. Shamsheva, E. Kochetova, I. V. Polesko, O. A. Mayorova, V. V. Belyakova, V. A. Konev. Characteristics of post-vaccination immunity in students vaccinated against hepatitis B in the first year of life 29

PROBLEMS OF THERAPY

- O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko. Results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis in infants with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages: a prospective study 33

REVIEW OF THE LITERATURE

- L. N. Mazankova, S. G. Perlovskaya, O. V. Rubalchenko. *C. difficile*-infection and microbyota in newborns: resolved and outstanding issues 39
- S. B. Chuelov, A. L. Rossina. Paragonimiasis (invasion by pulmonary flukes) 48

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- V. S. Sobolenkova, S. Yu. Fedorov. On the issue of overdiagnosis of pneumonia in children in primary care 55
- T. A. Britkova, P. V. Isaeva, G. F. Nizamova. The influence of the self-isolation regime on the prevalence of infectious diseases in children living in urban and rural areas 58
- Z. M. Mustafayeva. The role of preventive medical examinations in obligatory clinical check-ups of children in Azerbaijan 61

CASE REPORT

- L. V. Kramar. A case of severe Epstein-Barr viral hepatitis with the development of hepatic cell failure and encephalopathy in a 1-year old child 64
- E. R. Meskina, E. E. Tselipanova, T. A. Sokhatyuk. Clinical case of a new coronavirus infection in a teenager with ulcerative colitis 67

Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020—2021 гг.

Л. Н. МАЗАНКОВА^{1,2}, Э. Р. САМИТОВА^{1,2}, И. М. ОСМАНОВ², И. И. АФУКОВ^{3,4}, Н. А. ДРАЧЕВА¹, А. Б. МАЛАХОВ^{5,6}, Т. А. ГУТЫРЧИК⁶, В. Г. АКИМКИН⁷, А. А. ПЛОСКИРЕВА⁷, Л. О. ТАРАНОВ⁵

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва, РФ

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой ДЗМ», г. Москва, РФ

³ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, РФ

⁴ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова», Москва, РФ

⁵ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, РФ

⁶ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, РФ

⁷Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, РФ

Цель: выявить особенности течения инфекции COVID-19 у детей в разные периоды эпидемиологического подъема заболеваемости в городе Москве в 2020—2021 гг.

Результаты: В статье представлено наблюдение за 1561 ребенком, госпитализированным в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой ДЗМ» с диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19 в периоды эпидемиологического подъема заболеваемости («2-й и 3-й волн COVID-19»). Показано увеличение числа госпитализированных детей во время «3-й волны COVID-19», ранние сроки поступления от начала заболевания, в связи с отсутствием эффекта лечения в амбулаторных условиях, преобладание детей школьного возраста и подростков, преимущественное течение инфекции с развитием вирусной пневмонии КТ2-3, реже КТ3-4, сокращение числа детей с MIS-синдром в 10 раз, удлинение периода вирусывыделения у пациентов.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19

Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of an increase in the incidence in Moscow in 2020-2021

L. N. Mazankova^{1,2}, E. R. Samitova^{1,2}, I. M. Osmanov², I. I. Afukov^{3,4}, N. A. Dracheva¹, A. B. Malakhov^{5,6}, T. A. Gutyrychik⁶, V. G. Akimkin⁷, A. A. Plaskireva⁷, L. O. Taranov⁵

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

²Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyayeva, Moscow, Russia

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

⁴Children's City Clinical Hospital No 13 named after N. F. Filatov, Moscow, Russia

⁵I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (I. M. Sechenov University), Moscow, Russia

⁶Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁷Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

Purpose: to identify the features of COVID-19 infection in children at different periods of the epidemiological rise in the incidence in the city of Moscow.

Results: The article presents the observation of 1561 children hospitalized in the State Medical Institution «Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyayeva DZM» with a diagnosis of a new coronavirus infection COVID-19 during the periods of epidemiological rises in morbidity («2nd and 3rd waves of COVID-19»). An increase in the number of hospitalized children during the «3rd wave of COVID-19», early admission dates from the onset of the disease, due to the lack of treatment effect in outpatient settings, the predominance of school-age children and adolescents, the predominant course of infection with the development of viral pneumonia CT2-3, less often CT3-4, a 10-fold reduction in the number of children with MIS-syndrome, an elongation of the period of viral release in patients.

Keywords: children, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19

Для цитирования: Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова, И. М. Османов, И. И. Афуков, Н. А. Драчева, А. Б. Малахов, Т. А. Гутырчик, В. Г. Акимкин, А. А. Плоскирева, Л. О. Таранов. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020—2021 гг. Детские инфекции. 2021; 20(3):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10

For citation: L. N. Mazankova, E. R. Samitova, I. M. Osmanov, I. I. Afukov, N. A. Dracheva, A. B. Malakhov, T. A. Gutyrychik, V. G. Akimkin, A. A. Plaskireva, L. O. Taranov. Clinical and epidemiological features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children during periods of an increase in the incidence in Moscow in 2020-2021. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):5-10. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10

Информация об авторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (L. Mazankova, MD, Professor), д-м, проф., зав. каф. детских инфекционных болезней педиатрического факультета РМАНПО, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, Москва; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Самитова Эльмира Растямовна (E. Samitova, PhD), к-м, зам. глав. врача по инфекциям ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой», ассистент каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО; samitova_rudn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0380-7515>

Османов Исмаил Магомедтагирович (I. Osmanov, MD, Professor), д-мн, проф., глав. врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой», гл. внештатный детский специалист-нефролог; osmanovim@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

Афукон Иван Игоревич (I. Afukon, PhD), к.м.н., доцент кафедры детской хирургии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий отделением реанимации ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова; afukovdoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9850-6779>

Драчева Наталья Алексеевна (N. Dracheva), врач-педиатр, аспирант кафедры детских инфекционных болезней, РМАНПО МЗ РФ; tan1809@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7557-2236>

Малахов Александр Борисович (A. Malakhov, MD, Professor), д-мн, проф. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ГБУЗ «Морозовская ДГКБ», гл. внештатный детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы; alexis4591m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>

Гутырчик Татьяна Александровна (T. Gutyrchik), врач-педиатр, аспирант ГБУЗ «Морозовская ДГКБ»; tanya_2904@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8421-1694>

Акимкин Василий Геннадьевич (V. Akimkin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences), академик РАН, д-мн, профессор, директор Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; crle@pcr.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Плоскирева Антонина Александровна (A. Ploskireva, MD), д-мн, заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; antonina@ploskireva.com; <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

Таранов Леонид Олегович (L. Taranov), клинический ординатор ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; leotar1997@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9716-2211>

В декабре 2019 года началась эпидемия нового инфекционного заболевания COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, в городе Ухань китайской провинции Хубэй [1]. Во многих странах мира с конца января 2020 г. регистрировались случаи COVID-19, большинство из которых были связаны с поездками в Китайскую Народную Республику. В конце февраля 2020 г. наблюдался резкий подъем заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в Южной Корее, Иране и Италии, что привело к ухудшению эпидемиологической обстановки по COVID-19 в других странах мира, в связи с посещением данных стран. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [2]. На протяжении эпидемии наибольшее внимание уделялось особенностям течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых, в связи с высокой частотой развития тяжелых форм заболевания и серьезных осложнений по сравнению с детской популяцией. По данным зарубежных авторов в мире дети реже переносят новую коронавирусную инфекцию (согласно последним систематическим обзорам, случаи COVID-19 у детей находятся в пределах 1–5% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19 и до 11% в структуре инфицированных SARS-CoV-2) [5]. На протяжении всего периода наблюдения доля детей в общей возрастной структуре не менялась. Среди детской популяции больных COVID-19 5,1% составили школьники, 1,8% — студенты, 3,3% — дети дошкольного возраста. Заболевание протекает с неярко выраженной клинической симптоматикой и преимущественно в легкой или бессимптомной форме, меньше случаев (до 1% случаев) требуют госпитализации в профильные отделения [5, 7]. Однако, не исключены случаи тяжелого течения заболевания (преимущественно у детей с отягощенным преморбидным фоном), число которых в последнее время прогрессивно увеличивается [3, 4].

В России первые случаи заболевания COVID-19 были зарегистрированы 31 января 2020 г. По данным Роспотребнадзора, с середины апреля по июнь 2020 года отмечался подъем заболеваемости COVID-19, так называемая «1-я волна COVID-19». С октября по декабрь 2020 года зарегистрирован новый подъем заболеваемости COVID-19, который совпал со «2 волной COVID-19».

С мая по июнь 2021 наблюдается всплеск заболеваемости COVID-19, который был определен как «3-я волна COVID-19», что, возможно, было связано с появлением нового мутантного штамма коронавируса SARS-CoV-2 Delta (VOC21APR-02, B.1.617.2) на территории Российской Федерации, который стал доминирующим в современной структуре циркулирующих штаммов, обогнав альфа-штамм коронавируса SARS-CoV-2 VOC-202012/01, B. 1.1.7 или 20B/501Y. V1 [8–12]. Первые случаи COVID-19 у детей в России были зарегистрированы в начале марта 2020 г.

С марта по декабрь 2020 г в г. Москве новая коронавирусная инфекция была зарегистрирована у 85 555 детей (10,5%). Подъем заболеваемости COVID-19 у детей наблюдался в период так называемой «2-й волны COVID-19» с 01.10.2020 по 31.12.2020, что составило 11,9% (62 014) от общего числа случаев COVID-19. С 01.05.2020 по 30.06.2020 во время «3-й волны COVID-19» отмечался очередной всплеск заболеваемости COVID-19 у детей. Зафиксировано 21 127 случаев COVID-19 у детей, что составило 9,1% от общего числа заболевших.

В настоящее время имеются ограниченные данные об особенностях течения COVID-19 у детей в городе Москве в периоды эпидемиологического подъема заболеваемости во время «2-й и 3-й волны COVID-19», что определяет актуальность представленной работы.

Цель: выявить клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в разные периоды эпидемиологического подъема заболеваемости в городе Москве.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 1561 ребенок в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, госпитализированный в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой ДЗМ», в г. Москве с октября по декабрь 2020 г. и с мая по июнь 2021 года в периоды «2-й и 3-й волн COVID-19». Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки производилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR).

Для статистической обработки данных применялись t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

В период с января по июнь 2021 по данным Роспотребнадзора в городе Москве зарегистрировано 68 173 случая COVID-19 у детей, что составило 9,2% от общего числа заболевших на 31.06.2021.

С момента начала пандемии COVID-19 подлежали госпитализации все дети с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, что было регламентировано действующими на тот период времени методическими рекомендациями, стандартами и порядками оказания медицинской помощи детям, больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19. (Приказ №704 ДЗМ от 13.07.2020). В связи с этим наблюдался рост числа госпитализированных детей в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой ДЗМ», г. Москва, среди которых преобладали случаи инфекции COVID-19 с клиническими проявлениями ОРВИ с максимумом в мае 2020 г. («1-я волна COVID-19»). В последующем, в силу отсутствия необходимости круглосуточного наблюдения за когортой детей с легкими и бессимптомными формами, в стационарной медицинской помощи нуждались больные с тяжелыми, крайне тяжелыми и среднетяжелыми формами заболевания, а также дети с отягощенным преморбидным фоном. Детям с легкими и бессимптомными формами заболевания медицинская помощь оказывалась в амбулаторных условиях согласно действующим временным методическим

рекомендациям [2]. За время наблюдения отмечался волнообразный характер подъема заболеваемости с развитием «2-й и 3-й волн COVID-19» (рис. 1).

Пристальное внимание было приковано к всплеску заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в период «2-й и 3-й волн COVID-19», что потребовало детального изучения. В момент «2-й волны COVID-19» отмечался рост числа госпитализированных детей с COVID-19 с максимальным подъемом в ноябре 2020 г. В настоящее время в период 3-го подъема заболеваемости отмечено увеличение числа случаев COVID-19 у детей, требующих госпитализации, в том числе тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, с необходимостью пребывания в условиях ОРИТ. По данным ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З. А. Башляевой ДЗМ», за весь период наблюдения COVID-19 в ОРИТ в поступило 155 пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, что составило 4,6% от общего числа госпитализированных больных COVID-19 детей (рис. 2).

В так называемую «2-ю волну COVID-19» поступило 814 детей, тогда как в «3-ю волну COVID-19» — 747 детей.

Среди госпитализированных детей преобладали дети школьного возраста и подростки как во «2-ю волну», так и в «3-ю волну» ($p < 0,001$), (рис. 3.).

По полу статистически значимых различий не наблюдалось.

По данным эпидемиологического анамнеза, как во «2-ю», так и в «3-ю волны COVID-19» преобладали се-

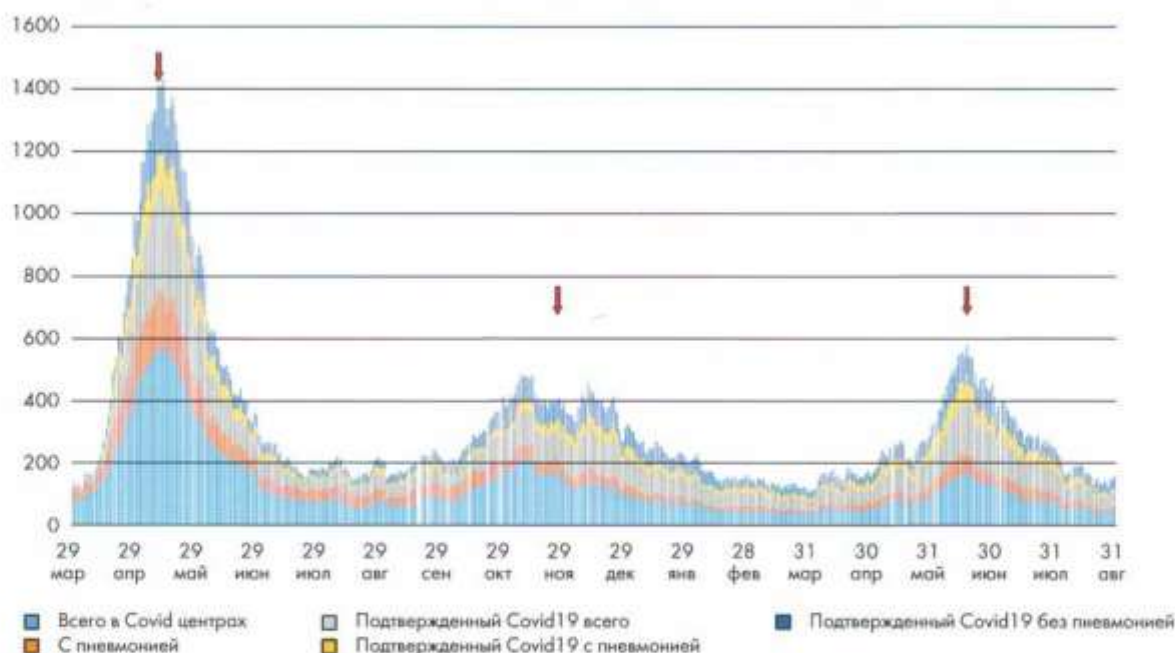


Рисунок 1. Распределение по форме подтвержденных случаев COVID-19 у детей, госпитализированных в COVID-центры ДЗМ, с марта 2020 по июнь 2021, абс.

Figure 1. Distribution by form of confirmed cases of COVID-19 in children hospitalized in COVID centers of the DZM, from March 2020 to June 2021, abs.

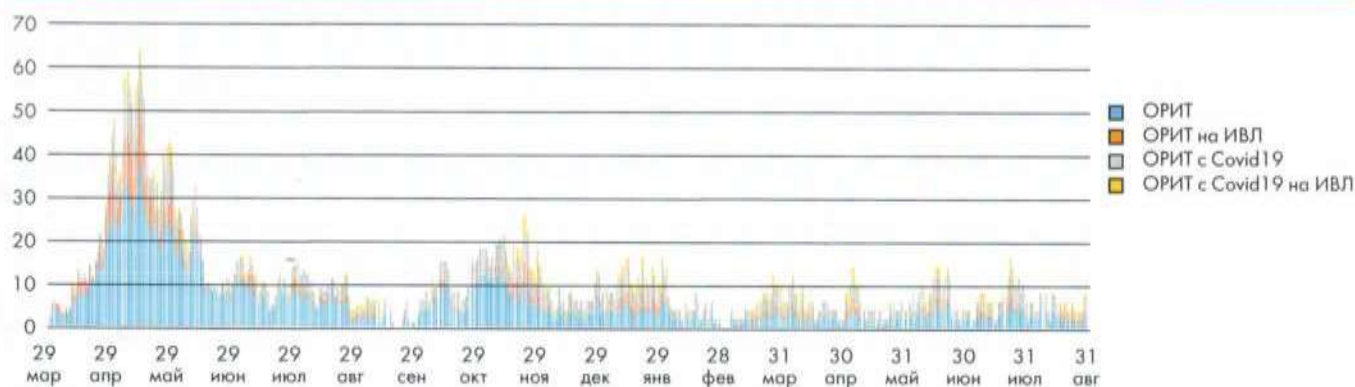


Рисунок 2. Дети с COVID-19, госпитализированные в ОРВИ, абс.
Figure 2. Children with COVID-19 hospitalized in the ICU, abs.

мейные случаи инфицирования по $45,3 \pm 2,6\%$ и $49,0 \pm 2,6\%$ соответственно. В организованных коллективах наблюдалось инфицирование в $12,9 \pm 3,3\%$ и $4,4 \pm 3,6\%$ случаев во «2-ю» и «3-ю волны COVID-19», что показывает эффективность противоэпидемических мероприятий против инфекции COVID-19. Однако, отмечается высокий процент случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией, где не установлен источник инфекции ($41,8 \pm 7,2\%$ детей во «2-й волне» и $46,6 \pm 2,7\%$ детей в «3-й волне»), что так же требует более детального эпидемиологического анализа.

При поступлении преобладали дети со среднетяжелой формой заболевания как во «2-й», так и в «3-й волнах COVID-19» по $96,7 \pm 0,1\%$ и $96,9 \pm 0,6\%$ детей соответственно, тогда как тяжелое состояние одинаково наблюдалось у $3,3 \pm 3,5\%$ и у $3,1 \pm 3,7\%$ детей.

В период «2-й волны COVID-19» большинство детей поступали в ранние сроки заболевания (до 7-ми дней от момента начала заболевания), подобная картина прослеживалась и в период «3-й волны COVID-19» с $71,1\%$ до $81,9\%$ соответственно с достоверным нарастанием, ($p < 0,01$), что косвенно свидетельствует о более тяжелом течении инфекции COVID-19 во время циркуляции

нового мутантного штамма коронавируса SARS-CoV-2 Delta (VOC21APR-02, B.1.617.2) и о высокой настороженности врачей амбулаторно-поликлинической службы (рис. 4).

Наиболее часто новая коронавирусная инфекция протекала с клиническими проявлениями ОРВИ в виде ринофарингита у $50,5 \pm 1,0\%$ детей во «2-й волну COVID-19» и у $48,5 \pm 0,9\%$ детей в «3-й волну COVID-19». Так же чаще других клинических форм встречалась пневмония без явлений дыхательной недостаточности (ДН) в $22,5 \pm 3,1\%$ случаев во «2-й волне COVID-19» и у $26,1 \pm 3,2\%$ детей в «3-й волне COVID-19», однако статистической разницы не прослеживается. Пневмония с признаками ДН встречалась у $5,9 \pm 3,4\%$ детей «2-й волны COVID-19» и у $8,7 \pm 3,5\%$ детей «3-й волны COVID-19», гастроинтестинальная форма зафиксирована у $13,4 \pm 3,3\%$ детей и у $11,6 \pm 3,5\%$ детей соответственно. Поражения центральной нервной системы (в виде цереброастенического синдрома, аносмии) отмечались по $2,3 \pm 3,5\%$ и $2,0 \pm 3,7\%$ случаев, кожно-слизистые проявления (в виде конъюнктивита, высыпаний различного характера) по $2,1 \pm 3,6\%$ и $2,5 \pm 3,7\%$

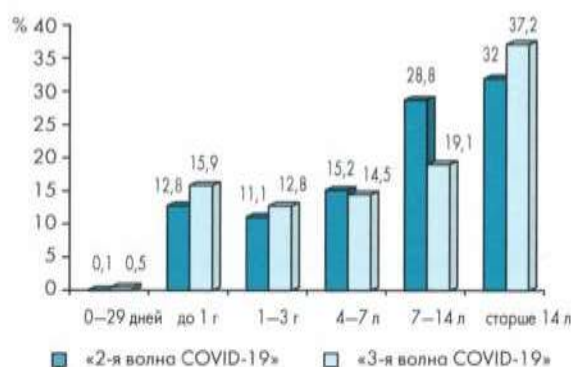


Рисунок 3. Возрастная структура детей, госпитализированных в период эпидемиологического подъема заболеваемости COVID-19, %

Figure 3. Age structure of children hospitalized during the epidemiological rise in the incidence of COVID-19, %

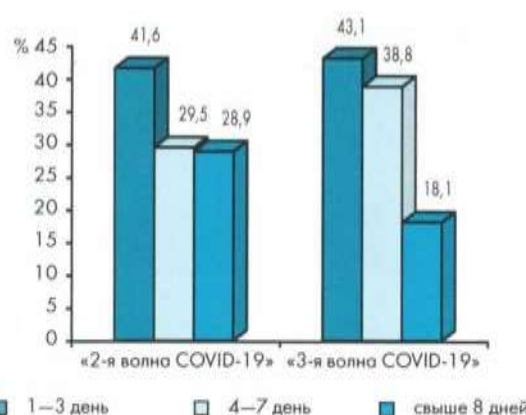


Рисунок 4. День поступления детей с COVID-19 от момента начала заболевания, % ($p < 0,01$)

Figure 4. Day of admission of children with COVID-19 from the onset of the disease, %

Таблица 1. Клинические варианты заболевания COVID-19 у детей
Table 1. Clinical variants of COVID-19 disease in children

Период COVID-19/The COVID-19 period	2-я волна COVID-19/ 2nd wave of COVID-19/	3-я волна COVID-19/ 3rd wave of COVID-19/
Всего, n Total, n	814	747
ОРВИ n, % ARVI n, %	367 (50,5)	316 (48,5)
Пневмония без ДН n, % Pneumonia without respiratory distress (RD) n, %	183 (22,5)	195 (26,1)
Пневмония с ДН n, % Pneumonia with RD n, %	48 (5,9)	65 (8,7)
Гастроинтестинальная форма n, %/ Gastrointestinal form n, %	109 (13,4)	87 (11,6)
Поражение ЦНС n, %/ CNS lesion n, %	19 (2,3)	15 (2,0)
Мультисистемный воспалительный синдром n, % MIS n, %	24 (2,9)	2 (0,3)
Кожно-слизистые проявления, n, %/ Skin and mucous manifestations, n, %	17 (2,1)	19 (2,5)
Поражения сердца n, %/ Heart lesions n, %	3 (0,4)	2 (0,3)

случаев, поражения сердца по $0,4 \pm 4,5\%$ и $0,3 \pm 5,5\%$ соответственно (табл. 1).

Мультисистемный воспалительный синдром (MIS) диагностирован у 42 ($2,3\% \pm 0,4\%$) детей в 2020 г. и у 39 ($2,5 \pm 0,4\%$) больных в 2021, что составило соответственно $2,9 \pm 0,6\%$ из числа всех госпитализированных детей и $14,2 \pm 4,4\%$ из числа детей, поступивших в ОРИТ, во «2-й волне COVID-19», тогда как в «3-й волне COVID-19» $0,3 \pm 0,1\%$ детей из числа госпитализированных больных и $2,1 \pm 1,5\%$, т.е. в 10 раз реже. MIS у детей характеризовался разнообразными клиническими проявлениями, в частности сочетанием лихорадки, ринофарингита, наличием полиморфной сыпи, конъюнктивита/склерита, отека ладоней и стоп с высокими показателями маркеров острого воспаления (С-реактивный белок, Д-димер, ферритин, ИЛ-6).

Крайне редко встречались острый респираторный дистресс синдром ($1,1 \pm 3,7\%$ и $0,7 \pm 4,2\%$ детей), генерализованные формы инфекции ($0,3 \pm 5,5\%$ и 0% детей «2-й» и «3-й волн COVID-19» соответственно).

429 ($59,4 \pm 0,3\%$) ребенка переносили новую коронавирусную инфекцию с пневмонией КТ1–4 в 2020 году (231 ($53,8\%$) ребенок госпитализирован в период «2-й волны COVID-19») и 293 ($40,6 \pm 2,3\%$) детей в 2021 году (во время «3-й волны COVID-19» — 260 ($88,7\%$) детей). Диагноз подтвержден проведением компьютерной томографии (КТ) у $56,3 \pm 4,4\%$ и у $77,7 \pm 2,9\%$ детей во «2-й» и «3-й волнах COVID-19» и цифровым рентгенологическим исследованием — у $43,7 \pm 5,0\%$ и у $22,3 \pm 5,5\%$ пациентов соответственно, что указывает нам на улучшение доступности высокотехно-

логических методов исследования в стационарах и поликлинических учреждениях. Так же в период «3-й волны COVID-19» наблюдалось увеличение количества пациентов с КТ2–3 поражением легких по данным спиральной КТ в сравнении со «2-й волной COVID-19». Картина КТ1 поражения легких наблюдалась у $70,1 \pm 4,8\%$ пациентов «2-й волны COVID-19» и у $58,9 \pm 4,5\%$ пациентов «3-й волны COVID-19», когда КТ2 — у $13,8 \pm 8,4\%$ и у $24,7 \pm 6,2\%$ больных, КТ3 — у $13 \pm 8,4\%$ и $13,8 \pm 6,6\%$ заболевших, КТ4 — у $3,1 \pm 9,8\%$ и у $2,6 \pm 7,0\%$ детей соответственно. Локализация вирусного поражения чаще отмечена в обоих легких у пациентов «3-й волны COVID-19» ($64,9 \pm 4,7\%$), тогда как во «2-й волне COVID-19» — у $56,9 \pm 3,8\%$ детей. Правосторонняя пневмония выявлена у $30,9 \pm 4,7\%$ и у $24,3 \pm 5,4\%$ детей «2-й» и «3-й волн COVID-19», левосторонняя пневмония — у $12,2 \pm 5,3\%$ и у $10,8 \pm 5,9\%$ пациентов соответственно. При выписке на амбулаторное долечивание направлены $45,0 \pm 4,9\%$ детей во «2-й волне COVID-19» и $51,1 \pm 4,4\%$ пациентов в «3-ю волну COVID-19», что связано с возросшим числом госпитализаций в период «3-й волны COVID-19» и преобладанием вирусных пневмоний в это время. При контрольном проведении рентгенологического обследования пациентов через 1 месяц от момента выписки у всех детей наблюдалось полное разрешение пневмонии.

По данным ПЦР-диагностики мазков из носо- и ротоглотки на COVID-19 в «3-ю волну COVID-19» у детей зафиксировано более длительное выделение вируса, нежели в период «2-й волны COVID-19» (рис. 5).

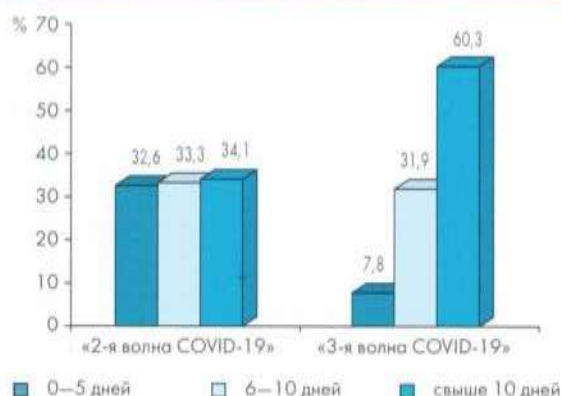


Рисунок 5. Длительность выделения коронавируса SARS-CoV-2, по данным ПЦР диагностики, % ($p < 0,001$)

Figure 5. Duration of isolation of SARS-CoV-2 coronavirus, according to PCR diagnostics, %

На амбулаторное долечивание с положительным результатом ПЦР мазков из носоглотки выписано $27,7 \pm 3,0\%$ детей во «2-й волне COVID-19» и $51,7 \pm 2,5\%$ детей в «3-й волне COVID-19», что связано с увеличением числа госпитализаций в период «3-й волны COVID-19». Выписаны с улучшением во «2-ю» и «3-ю волны COVID-19» $72,1 \pm 1,9\%$ и $81,9 \pm 1,6\%$ детей соответственно, с выздоровлением $27,9 \pm 0,1\%$ и $18,1 \pm 3,4\%$ пациентов. Полученные данные указывают на более тяжелое течение заболевания и возросшее число госпитализированных больных во время «3-й волны COVID-19».

Заключение

За период пандемии в России и Москве наблюдалось 3 эпидемических подъема заболеваемости COVID-19 у детей, которые не имели различий по разным возрастным группам, отличались увеличением количества случаев COVID-19 у детей, требующих стационарного лечения (в том числе в условиях ОРИТ) в период «3-й волны COVID-19» в сравнении со «2-й волной», преобладанием клинических форм новой коронавирусной инфекции в виде ОРВИ (с явлениями ринофарингита) и вирусной пневмонии, увеличением длительности вирусывыделения у пациентов. В период «3-й волны COVID-19» так же отмечалось снижение числа случаев развития мультисистемного воспалительного синдрома, что характеризует современные особенности течения инфекции COVID-19 у детей. Необходимо дальнейшее наблюдение за клинико-эпидемиологическими особенностями заболевания COVID-19 в корреляции с генетическим профилем циркулирующего SARS-CoV-2.

Литература/ References:

1. Ilias N, Lymporopoulos, Stayhome to contain Covid-19: Neuro-SIR — Neurodynamical epidemic modeling of infection patterns in social

networks. *Expert Systems with Applications*, 2020; 113970, 165, (113970), (2021). <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.

2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11. (07.05.2021).
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. (03.07.2020).
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 11. (05/07/2021) (In Russ.)
5. Ministry of Health of the Russian Federation. Interim guidelines: Features of clinical manifestations and treatment of disease caused by novel coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. (07/03/2020) (In Russ.)
6. Yuanyuan Dong [et al.]. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 2020; 145(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
7. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433> (2020).
8. Государственный доклад О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. 05.07.2021.
9. [State report on the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020. 07/05/2021. (In Russ.)]
10. Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Недостоев А.А., Котенко С.О., Куличкина О.С. Течение коронавирусной пневмонии у подростка из очага инфекции. *Детские инфекции*. 2020; 19(3):68–72.
11. [Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R., Nedostoev A.A., Kotenko S.O., Kulichkina O.S. The course of coronavirus pneumonia in a teenager from the focus of infection. *Detskii Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(3): 68–72. (In Russ.)]
12. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. *Technical briefing* 16. 18 June 2021.
13. Ingrid Torjesen. Covid-19: Delta variant is now UK's most dominant strain and spreading through schools. *BMJ*, 2021; 373 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1445> (Published 04 June 2021).
14. Franz Neuberger et al. COVID-19 infections in day care centres in Germany: Social and organizational determinants of infections in children and staff in the second and third wave of the pandemic. *medRxiv* 2021.06.07.21257958; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.07.21257958>
15. Roy B. et al. Global variants of COVID-19: Current understanding. *Journal of Biomedical Sciences*, 2021; 8(1):8–11. <https://doi.org/10.3126/jbs.v8i1.38453>
16. Dr. Rashmi Singh Chauhan et al. Clinical features, differences in covid first, second, third waves — a data base study. *Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation*; 32(3) ISSN 2651-4451 e-ISSN 2651-446X www.turkijphysiotherrehabil.org 11397

Статья поступила 07.09.2021

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.

Динамика частоты встречаемости уропатогенов и антимикробных детерминант резистентности при детской значимой бактериурии в 2017 и 2019 годах: моноцентровое исследование

Е. Д. ШЕДЬКО¹, А. В. ЛАЗАРЕВА², С. Н. ЗОРКИН², И. Е. НОВИКОВА², М. Г. ВЕРШИННИНА²,
О. Ю. ТИМОШИНА¹, Е. Н. ГОЛОВЕШКИНА¹, А. П. ФИСЕНКО², В. Г. АКИМКИН¹

¹ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, РФ

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются вторыми по частоте встречаемости инфекциями у детей, в то время как распространение среди уропатогенов антимикробной резистентности представляет в настоящее время высокую эпидемиологическую угрозу.

Цель. Провести анализ видового состава и наличия генетических детерминант антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 215 образцов средней порций мочи. Образцы были получены в течение 2017 и 2019 годов от пациентов в возрасте от 4 недель до 17 лет в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Видовая принадлежность патогенов была установлена в 93 образцах, в то время как бактериальный состав других образцов был классифицирован как «кишечная флора» ($n = 17$), «кокковая флора» ($n = 16$) или «смешанная флора» ($n = 89$). Наиболее распространенными видами уропатогенов при монопатогенных инфекциях в 2017 и 2019 являлась *Escherichia coli* (37,5% и 29,2%, соответственно). Среди инфекций, вызванных множественными патогенами, наиболее часто встречающимися этиологическими агентами являлись *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus* spp. Среди всех исследованных образцов 31,9% содержали CTX-M-подобные гены, 5% гены VIM, 1,8% гены NDM, а также 3,0% — OXA-48-подобные гены, а также 5,6% образцов содержали две и более генетические детерминанты, ассоциированные с резистентностью, при этом наиболее преобладающей комбинацией генов было сочетание CTX-M- и OXA-48-подобных генов. В 69 образцах с идентифицированными видами уропатогенов профиль устойчивости к противомикробным препаратам, определенный микробиологическими методами, соответствовал обнаруженным генам устойчивости.

Выводы. Авторы полагают, что введение в общую клиническую практику тестирования на наличие генов, ассоциированных с антибактериальной резистентностью, предоставит не только возможность проведения эпидемиологического мониторинга за генетическими детерминантами антибиотикоустойчивости, но также предоставит возможность подбирать корректное своевременное лечение детских бактериурий, вызванных антибиотикорезистентными инфекционными агентами.

Ключевые слова: детерминанты антимикробной резистентности, инфекции мочевыводящих путей, уропатогены, детская бактериурия, гены β -лактамаз

Prevalence dynamics of uropathogens and antimicrobial resistance determinants in children's significant bacteriuria in 2017 and 2019: a monocenter study

E. D. Shedko¹, A. V. Lazareva², S. N. Zorkin², I. E. Novikova², V. G. Vershinina², O. Yu. Timoshina¹, E. N. Goloveshkina¹, A. P. Fisenko², V. G. Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

²National Medical Research Center for Children's Health Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Urinary tract infections are the second most common infections in children with spreading of antimicrobial resistance among uropathogens currently poses a high epidemiological threat.

Purpose. Analysis of species prevalence and the presence of genetic determinants of antibiotic resistance.

Materials and methods. In the study 215 midstream urine samples were retrospectively analyzed. Samples were obtained during 2017 and 2019 from patients aged 4 weeks to 17 years at the National Medical Research Center for Children's Health Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. Species of pathogen were identified in 93 samples, while the bacterial composition of other samples was classified as «intestinal flora» ($n = 17$), «coccus flora» ($n = 16$) or «mixed flora» ($n = 89$). The most common types of uropathogens in monopathogenic infections in 2017 and 2019 were *Escherichia coli* (37.5% and 29.2%, respectively). Among infections caused by multiple pathogens, the most common etiological agents were *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus* spp. Among all studied samples, 31.9% contained CTX-M-like genes, 5% VIM genes, 1.8% NDM genes, and 3.0% — OXA-48-like genes, and 5.6% of samples contained two and more genetic determinants associated with resistance, with the most prevalent gene combination being the combination of CTX-M- and OXA-48-like genes. In 69 samples with identified species of uropathogens, resistance profile to antimicrobials, determined by microbiological methods, correlated with detected resistance genetic determinants.

Conclusion. Authors suggest that introduction of testing for the presence of genes associated with antibacterial resistance to general clinical practice would not only provide an opportunity to conduct epidemiological monitoring of the genetic determinants of antibiotic resistance, but also provide an opportunity to select the correct timely treatment of childhood bacteriuria caused by antibiotic-resistant infectious agents.

Keywords: genetic determinants of antimicrobial resistance, urinary tract infections, uropathogens, children's bacteriuria, β -lactamase genes

Для цитирования: Е. Д. Шедько, А. В. Лазарева, С. Н. Зоркин, И. Е. Новикова, М. Г. Вершинина, О. Ю. Тимошина, Е. Н. Головешкина, А. П. Фисенко, В. Г. Акимкин. Динамика частоты встречаемости уропатогенов и антимикробных детерминант резистентности при детской значимой бактериурии в 2017 и 2019 годах: моноцентровое исследование. Детские инфекции. 2021; 20(3):11-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-11-17

For citation: E. D. Shedko, A. V. Lazareva, S. N. Zorkin, I. E. Novikova, V. G. Verzhinina, O. Yu. Timoshina, E. N. Goloveshkina, A. P. Fisenko, V. G. Akimkin. Prevalence dynamics of uropathogens and antimicrobial resistance determinants in children's significant bacteriuria in 2017 and 2019: a monocenter study. *Detские Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3):11-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-11-17

Информация об авторах:

Шедько Елизавета Дмитриевна (Elizaveta Shedko), младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; shedko@cmd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4556-7513>

Лазарева Анна Валерьевна (Anna Lazareva), заведующая лабораторией микробиологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», Москва; lazarevaay@nczd.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3896-2590>

Зоркин Сергей Николаевич (Sergey Zorkin), заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», Москва; <http://orcid.org/0000-0002-4038-1472>

Новикова Ирина Евгеньевна (Irina Novikova), младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», Москва; <http://orcid.org/0000-0003-4234-0209>

Вершинина Марина Германовна (Marina Verzhinina), руководитель лабораторного отдела, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», Москва; <http://orcid.org/0000-0001-6051-5231>

Тимошина Ольга Юрьевна (Olga Timoshina), научный сотрудник ЛМДнЗ ИОР, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; [timoshina@cmd.ru](http://orcid.org/0000-0001-8727-9734); <http://orcid.org/0000-0001-8727-9734>

Головешкина Елена Николаевна (Elena Goloveshkina), заведующая лабораторией ЛМДнЗ ИОР, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; [goloveshkina@cmd.ru](http://orcid.org/0000-0002-0536-2874); <http://orcid.org/0000-0002-0536-2874>

Фисенко Андрей Петрович (Andrei Fisenko), директор, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», Москва; <http://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Акимкин Василий Геннадьевич (Vasily Akimkin), директор, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; [akimkin@rcsl.msk.ru](http://orcid.org/0000-0003-4228-9044); <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Среди детских инфекционных заболеваний инфекции мочевыводящих путей (ИМП) имеют распространенность 18 на 1000 случаев в Российской Федерации, в то время как по всему миру распространенность ИМП у детей может варьироваться до 8% [1]. Среди детей с фебрильной температурой общая распространенность ИМП достигает 7% [2].

Согласно ранее проведенным исследованиям, наиболее распространенными патогенами, вызывающими ИМП, являются *Escherichia coli* (79,7%) [3, 4], *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., и *Streptococcus* spp. [5].

К тому же распространение антибиотикорезистентных бактерий, в настоящее время, является одной из самых быстрорастущих угроз [6]. Согласно исследованию Mahony с соавт. [7], процент уропатогенов, содержащих гены расширенного спектра β -лактамаз, среди этиологических агентов детских бактериурий может варьировать до 48,8%, в то время как превалирование *E. coli* с множественной антибиотикорезистентностью может достигать 90% в некоторых странах. Несмотря на то, что существуют исследования, посвященные исследованию уровня распространенности резистентности к наиболее часто используемым антибиотикам [8–12], в настоящее время существует крайне мало исследований, посвященных распространенности генных детерминант, ассоциированных с антибиотикорезистентностью.

Гены β -лактамаз расширенного спектра CTX-M являются широко распространенными по всему миру [13]. β -лактамазы типа CTX-M вызывают резистентность к второму, третьему и четвертому поколению цефалоспоринов, пенициллинам и монобактамам [14]. Для генов β -лактамаз типа OXA была показана ассоциация с резистентностью к пенициллинам и цефалоспорином [15]. Другими широко распространенными генами карбапенемаз являются гены карбапенемаз *Klebsiella pneumoniae* (KPC), для которых показана связь с резистентностью к пенициллинам, цефалоспорином, азетроному и карбапенему [16], и металло- β -лактамазы, которые ассоциированы с резистентностью к пенициллинам, цефалоспорином и карбапенему, при этом самыми распространенными семействами генов является IMP (англ.

inactivate imipenem — инактивирующие имипенем), VIM (англ. Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase — металло- β -лактамаза, кодируемая интегроном Verona), а также NDM (англ. New Delhi Metallo- β -lactamase — металло- β -лактамаза Нью-Дели) [17]. В исследовании Thülpert с соавт. [18] было показано, что 79,8% уропатогенов при детской бактериурии несли гены расширенного спектра β -лактамаз, например, blaCTX-M-15 (45,9%) и blaOXA-1 (44%).

Цель: провести анализ видового состава уропатогенов и наличия генетических детерминант антибиотикорезистентности.

Материалы и методы исследования

В данном исследовании был проведен ретроспективный анализ 215 последовательно собранных образцов средней порций мочи от пациентов урологического отделения с группами репродуктологии и трансплантации, 52 образцов из которых было получено в 2017 г. и 163 — в 2019 г. в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследованные образцы отбирались случайным образом и включали среднюю порцию мочи, мочу из мочеочка или стом. Образцы мочи были получены от пациентов в возрасте от 4 недель до 17 лет.

Все образцы были протестированы для определения видового состава этиологических агентов бактериурий и наличия резистентности к наиболее широко используемым антимикробным препаратам с использованием микробиологических и молекулярных методов диагностики.

Бактериологическое исследование было проведено посевом биоматериала на среде URSELECT™ (Bio-Rad Laboratories, США) с последующей инкубацией при температуре 37°C в течение 24–48 ч. Посев осуществляли петлей 10 мкм несекторным методом. Титр бактерий определяли согласно клиническим рекомендациям. Идентификация видов уропатогенов проводили методом масс-спектрометрии по технологии MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Германия), а также в бактериологическом анализаторе Vitek 2 (BioMérieux, Франция). Чувст-

вительность к противомикробным препаратам определяли с использованием диско-диффузионного метода (Bio-Rad, США) и Е-тестов (BioMérieux, Франция).

Образцы биоматериала передавали в молекулярно-биологическую лабораторию партиями по мере накопления со строгим соблюдением холодовой цепочки. В бактериологической и молекулярно-биологической лаборатории образцы хранились при температуре -20°C .

Экстракция ДНК выполнялась с использованием набора реагентов «РИБО-преп» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва). Анализ проводили методом мультиплексной ПЦР в реальном времени с применением разработанных ранее наборов реагентов «АмплиСенс® ИМП-скрин-титр-FL», «АмплиСенс® MDR MBL-FL», «АмплиСенс® MDR KPC-OXA-48-FL» и «АмплиСенс® ESBL CTX-M» (все ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии», Москва). Определяемые при помощи наборов реагентов при проведении мультиплексной ПЦР последовательности нуклеиновых кислот представлены в таблице 1.

Анализ проводился на амплификаторе Rotor-Gene 6000 согласно соответствующим инструкциям. При использовании набора реагентов «АмплиСенс® ИМП-скрин-титр-FL» количественное содержание бак-

териальной ДНК в образце оценивали в ГЭ (геномных эквивалентах) на 1 мл мочи.

Результаты и их обсуждение

Важно отметить, что в исследование были включены образцы мочи от пациентов со значимой бактериурией. Согласно как Европейским [19], так и Российским [20] клиническим рекомендациям, пороговым значением концентрации бактериальных агентов при бессимптомной бактериурии является 10^5 КОЕ/мл, в то время как для пациентов с симптоматической бактериурией пороговое значение определено как 10^4 КОЕ/мл. Так как в данном исследовании не учитывалось наличие или отсутствие симптомов бактериурии у пациентов, то пороговым значением было выбрано 10^4 КОЕ/мл.

Уропатогены были идентифицированы до видов бактериологическими методами в 93 образце, в то время как бактериальный состав других образцов был классифицирован как «кишечная флора» ($n = 17$), «кокковая флора» ($n = 16$) или «смешанная флора» ($n = 89$). Видовое разнообразие уропатогенов в исследованных образцах приведено в таблице 2. Во всех исследованных случаях виды, определенные микробиологическими методами, совпадали с видами, определёнными методом мультиплексной ПЦР в реальном времени.

Таблица 1. Генетические детерминанты, определяемые с помощью использованных наборов реагентов
Table 1. Genetic determinants targets of applied reagent kits

Название набора реагентов / Reagent kit	Определяемые генетические детерминанты / Genetic determinant targets
АмплиСенс® MDR MBL-FL/ AmpliSens® MDR MBL-FL	<i>blaVIM</i> , <i>blaIMP</i> , <i>blaNMD</i>
АмплиСенс® MDR KPC-OXA-48-FL/ AmpliSens® MDR KPC-OXA-48-FL	<i>blaOXA-48-like</i> , <i>blaKPC</i>
АмплиСенс® ESBL CTX-M/ AmpliSens® ESBL CTX-M	<i>blaCTX-M-1-like</i> , <i>blaCTX-M-2-like</i> , <i>blaCTX-M-8-like</i> , <i>blaCTX-M-9-like</i>
АмплиСенс® ИМП-скрин-титр-FL/ AmpliSens® IMP-screen-titer-FL	ДНК порядка <i>Enterobacterales</i> , в том числе семейство <i>Enterobacteriaceae</i> ; ДНК <i>P. mirabilis</i> ; ДНК бактерий рода <i>Enterococcus</i> ; ДНК <i>K. pneumoniae</i> ; ДНК бактерий рода <i>Staphylococcus</i> ; ДНК <i>E. coli</i> ; ДНК <i>P. aeruginosa</i> ; ДНК бактерий рода <i>Streptococcus</i> ; ДНК <i>S. saprophyticus</i> ; ДНК микроорганизмов домена Бактерии

Таблица 2. Распространенность наиболее часто встречающихся видов уропатогенов среди монопатогенных инфекций, определенных с помощью бактериологических методов
Table 2. Prevalence of the most common uropathogen species of monopathogen infections, detected with bacteriological methods

Виды уропатогенов / Uropathogen species	Доля пациентов (%) / percentage of patients (%)	
	2017	2019
<i>E. coli</i>	37,5	29,2
<i>E. faecalis</i>	16,7	12,5
<i>K. pneumoniae</i>	12,5	20,8
<i>P. aeruginosa</i>	4,2	12,5
<i>E. faecium</i>	8,4	4,2
<i>Acinetobacter</i> spp.	4,2	4,2
<i>Enterobacter</i> spp.	—	2,1
<i>P. mirabilis</i>	—	6,3
<i>Staphylococcus</i> spp.	4,2	2,1
Другие виды бактерий / Other bacteria species	11,8	2,1

Таблица 3. Распространенность наиболее часто встречающихся видов уропатогенов среди инфекций с множественными этиологическими агентами, определенных с помощью «АмплиСенс® ИМП-скрин-титр-FL»

Table 3. Prevalence of the most common uropathogen species of infections with multiple etiological agents, detected with AmpliSens® IMP-screen-titer-FL

Выявленные ДНК-мишени / DNA targets	Доля пациентов (%) / percentage of patients (%)	
	2017	2019
ДНК энтеробактерий / DNA Enterobacterales	25	55,8
ДНК <i>P. mirabilis</i> / DNA <i>P. mirabilis</i>	—	13,5
ДНК энтерококков / DNA Enterococcus	7,1	40,4
ДНК <i>K. pneumoniae</i> / DNA <i>K. pneumoniae</i>	3,6	23,1
ДНК стафилококков / DNA Staphylococcus	10,7	63,5
ДНК <i>E. coli</i> / DNA <i>E. coli</i>	14,3	42,3
ДНК <i>P. aeruginosa</i> / DNA <i>P. aeruginosa</i>	3,6	9,6
ДНК стрептококков / DNA Streptococcus	14,2	30,8
ДНК бактерий / Bacterial DNA	17,9	3,8
ДНК <i>S. saprophyticus</i> / DNA <i>S. saprophyticus</i>	—	19,2

Также, в 2019 году были обнаружены образцы, в которых с помощью микробиологических методов было определено два и более этиологических агентов значимой бактериурии. В 94,8% случаев этиологическими агентами являлись два основных патогена, в остальных случаях — три. Самыми распространенными уропатогенами в данной группе являлись *P. aeruginosa* (42,1%), *E. faecalis* (26,3%) и *E. coli* (15,8%).

Среди образцов с патогенами, которые не были определены до вида микробиологическими методами, также был проведен анализ методом мультиплексной ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ИМП-скрин-титр-FL» [21]. Так, во всех проанализированных образцах было подтверждено, что бактериурия вызвана двумя и более этиологическими агентами. В таблице 3 представлено распределение результатов ПЦР-анализа. Процентное соотношение представлено от общего числа образцов с неопределенным видовым составом уропатогенов.

Важно отметить, что представленные в таблице 3 доли образцов с определенными методами мультиплексной ПЦР ДНК-маркерами патогенов были рассчитаны от общего количества образцов в выборке.

Таким образом, полученное распределение уропатогенов среди образцов с монопатогенными инфекциями соответствует ранее опубликованным данным [3–5]. Однако, для инфекций с несколькими основными этиологическими агентами наиболее распространенными, как среди определенных микробиологическими методами, так и среди определенных методом ПЦР в реальном времени, являлись *P. aeruginosa* и бактерии рода *Staphylococcus*. Авторы предполагают, что исследования ИМП у детей, вызванных множественными этиологическими агентами, в дальнейшем должны стать одним из приоритетных направлений исследовательской деятельности как в области медицины, так и в области молекулярной диагностики.

В 2017 гены CTX-M-подобной группы, включая blaCTX-M-1-, blaCTX-M-2-, blaCTX-M-8- и blaCTX-M-9-

подобные гены, были определены в 30% образцов и blaOXA-48-подобных — в 3,3% исследованных образцов. Гены blaVIM, blaIMP, blaNMD, blaKPC не были идентифицированы. В 2019 году гены CTX-M-подобной группы были определены в 33%, blaVIM — в 6%, blaIMP — в 1%, blaNMD — в 4% и blaOXA-48-подобных — в 3% исследованных образцов. Гены blaKPC не были идентифицированы.

Среди всех исследованных образцов 31,9% содержали CTX-M-подобные гены, 5% — гены VIM, 1,8% — гены NDM, а также 3,0 % — OXA-48-подобные гены. Было показано, что 5,6% образцов содержали две и более генетические детерминанты, ассоциированные с резистентностью, при этом наиболее преобладающей комбинацией генов было сочетание CTX-M- и OXA-48-подобных генов.

Также, с помощью микробиологических методов был определен профиль резистентности для 69 образцов, полученных в 2019 году. Среди исследованных образцов наиболее широко были представлены штаммы *E. coli*, *K. pneumoniae* и *E. faecalis* — доля каждого составляла 18,2%. Результаты представлены в таблице 4.

Исследования, посвященные профилю резистентности уропатогенов детских ИМП, представлены достаточно узко. Так, в исследовании Vazouras с соавт. было показано, что у наиболее преобладающего уропатогена — *E. coli* (79,2%) — наблюдались высокие показатели резистентности к ампициллину (42,0%), триметаприму/сульфаметоксазолу (26,5%) и амоксициллину/клавулановой кислоте (12,2%) [11]. Интересно отметить, что в упомянутом выше исследовании, а также в работе Lutter [22] с соавт. было показано, что общий уровень резистентности к цефотаксиму и аминогликозиду значительно различался между детьми, не получающими профилактическое лечение антибиотиками (3% и 1% соответственно) и пациентами, получающими профилактические дозы соответствующих препаратов (27% и 5% соответственно). В исследовании Wang с соавт. [12] наиболее распространенными патогенами являлись

Таблица 4. Доля антибиотико-чувствительных штаммов среди протестированных образцов мочи
Table 4. Percentage of antimicrobial susceptible strains amongst tested urine samples

Антимикробные препараты / Antimicrobials																							
Виды/ Species	имипенем / imipenem	меропенем / meropenem	ципрофлоксацин / ciprofloxacin	амикацин / amikacin	гентамицин / gentamycin	нетилицин / netilmicin	тобрамицин / tobramycin	триметоприм + сульфаметоксазол / trimethoprim + sulfamethoxazole	колистин / colistin	цефепим / cefepime	ампициллин / ampicillin	нитрофурантоин / nitrofurantoin	цефтазидим / ceftazidime	амоксиклав / клавулановая кислота / amoxicillin + clavulanic acid	азтреонам / aztreonam	тигекцилин / tigecycline	линезолид / linezolid	ванкомицин / vancomycin	левофлоксацин / levofloxacin	триклозан / triclosan	пиперазин цитрат + тазобактам / piperazine citrate / tazobactam	оксациллин / oxacillin	клиндамицин / clindamycin
Acinetobacter spp.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
Chryseobacterium indologenes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
Enterobacter spp.	100	100	100	100	100	100	nt	100	100	50	0	100	50	0	50	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
E. faecalis	100	nt	87,5	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	100	100	nt	nt	nt	100	100	100	87,5	nt	nt	nt	nt
E. faecium	0	nt	0	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	0	75	nt	nt	nt	4	4	4	0	nt	nt	nt	nt
Escherichia coli	100	100	75	93,8	87,5	87,5	nt	68,8	100	62,5	31,3	93,8	62,5	62,5	62,5	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
Klebsiella spp	87,5	87,5	56,3	93,8	75	81,3	nt	62,5	100	56,3	0	68,8	56,3	56,3	56,3	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
Morganella morganii	100	100	100	100	100	100	nt	100	0*	66,7	0	66,7	66,7	33,3	66,7	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
Proteus mirabilis	100	100	75	100	100	100	nt	100	0*	50	75	50	50	50	50	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
Providencia stuartii	100	100	100	100	0	0	nt	100	0	100	0	0	100	100	100	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
P. aeruginosa	78,6	78,6	78,6	71,4	78,6	78,6	71,4	nt	100	78,6	nt	nt	78,6	nt	nt	nt	nt	nt	nt	78,6	78,6	nt	nt
Serratia marcescens	100	100	100	0	0	100	nt	0	0	0	0	0	0	0	0	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
Staphylococcus haemolyticus	nt	nt	nt	nt	100	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	100	100	100	nt	nt	nt	50	100

* — природная резистентность / intrinsic resistance
nt — не тестировался / not tested

Enterococcus spp. (35,2%) и *E. coli* (22,3%), при этом наиболее низкая чувствительность наблюдалась к линезолиду (3,5%), ванкомицину (0,9%), имипенему (5,7%) и амикацину (3,2%). В работе Mirsoleymani с соавт. [23] была показана чувствительность *E. coli*, являющейся этиологическим агентом ИМП, к амикацину (79,7%), офлоксацину (78,3%), гентамицину (71,6%), цефтриаксону (41,8%), цефотаксиму (41,4%) и цефепиму (27,8%). Врусе с соавт. показали, что уропатогенные *E. coli* имели наибольшую резистентность к амоксициклину (49,37%), триметоприму (27,85%) и ко-амоксиклаву (16,46%), при этом 17,07% штаммов обладали множественной резистентностью [24]. Таким образом, полученные результаты коррелируют с ранее опубликованными данными.

Среди образцов с профилем резистентности, исследованным с помощью микробиологических методов, было проведено сравнение с наличием генетических детер-

минант антибиотикорезистентности, определёнными с помощью метода мультиплексной ПЦР в реальном времени. Полученные результаты представлены в таблице 5.

В настоящее время бактериологические методы являются «золотым стандартом» для определения антимикробной резистентности [25], хотя также ведется активная разработка альтернативных методов определения резистентности [26]. Исходя из полученных результатов, профиль устойчивости к антимикробным препаратам, определенный с помощью микробиологических методов, обладает высоким сходством с профилем наличия генетических детерминант резистентности, что позволяет рассматривать последнее в качестве перспективного альтернативного метода анализа. Однако, существуют некоторые неразрешенные задачи. Так, разработка альтернативных методов детекции резистентности, является особенно важным для определения резистентности к колистину. Колистин является в настоя-

Таблица 5. Доля резистентных штаммов среди бактерий, содержащих генетические детерминанты, ассоциированные с резистентностью, %
Table 5. Percentage of resistant strains among bacteria, containing resistance-associated genes, %

Гены, ассоциированные с резистентностью / Resistance genes	имипенем / imipenem	ципрофлоксацин / ciprofloxacin	тобрамицин / tobramycin	триметоприм + сульфаметоксазол / trimethoprim + sulfamethoxazole	колистин / colistin	ампициллин / ampicillin	нитрофурантоин / nitrofurantoin	триклозан / triclosan	пиперазин цитрат + тазобактам / piperazine + tazobactam	цефепим / ceftepime	цефтазидим / ceftazidime	амоксиклав / amoxicillin + clavulanic acid	азтреонам / aztreonam
CTX-M-подобные гены / CTX-M-like	25	60	100	63	25	94	19	100	100	95	100	88	100
OXA-48	33	67	N/A	33	67	100	100	N/A	N/A	100	100	100	100
VIM	33	50	100	40	0	100	20	N/A	N/A	67	67	100	80
IMP	75	50	60	33	17	33	N/A	60	60	33	50	33	N/A

N/A — данные не представлены / data not available

щий момент препаратом так называемого «последнего резерва», однако пороговые значения для метода микроразведений в полистироловых планшетах для данного антимикробного препарата, в соответствии с согласительным документом CLSI/EUCAST являются компромиссными [27], а наиболее часто используемые наборы реагентов имеют высокую степень ошибок [28]. Таким образом, авторы полагают, что разработка новых методов тестирования бактерий на наличие резистентности является одной из наиболее приоритетных задач.

Закключение

В ходе исследования суммарно было проанализировано 215 проб мочи, собранной за 2017 и 2019 годы. При сравнительном анализе видового состава ИМП была показана наибольшая распространенность *E. coli* в качестве основного этиологического агента на протяжении двух периодов сбора материала (37,5% и 29,2% соответственно), что согласуется с ранее опубликованными данными. Однако стоит отметить, что значительно увеличилась доля инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, как при определении с помощью микробиологических методов (с 12,5% до 20,8%), так и с помощью метода мультиплексной ПЦР (с 3,6% до 23,1%).

Среди инфекций, вызванных двумя и более патогенами, при определении микробиологическими методами наиболее распространенным патогеном являлась *P. aeruginosa* (42,1%), что согласовывалось с определением методом ПЦР в реальном времени. Однако в литературных данных распределение доли патогенов при инфекциях, вызванных множественными видами бактерий, отражено недостаточно полно, и остро нуждается в расширении числа исследований в данной области.

Для 49,3% образцов видовой состав инфекционных агентов с использованием микробиологических методов

определить не удалось. Однако, при определении содержания в образцах мочи ДНК методом мультиплексной ПЦР в реальном времени, было показано, что с 2017 по 2019 год значительно увеличилось количество инфекций, вызванных *Staphylococcus* spp. с 10,7% до 63,5% и *Enterococcus* spp. с 7,1% до 40,4%. Авторы полагают, что использование методов, основанных на мультиплексной ПЦР в реальном времени, являются перспективной альтернативой бактериологическим методам исследования как видового состава бактериурий, так и определения профиля резистентности уропатогенов.

Таким образом, было показано, что для инфекций, вызванных двумя и более патогенами, и монопатогенными инфекциями, преобладающие уропатогены значительно различаются.

Количество штаммов, несущие некоторые из исследованных генетических детерминант, ассоциированных с антибиотикорезистентностью, возросло в период с 2017 по 2019 год. Так, в 2017 гены CTX-M-подобной группы были определены в 30% образцов, а в 2019 — в 33%. Однако, для blaOXA-48-подобных генов значительных различий показано не было: их доля в 2017 году составляла 3,3%, а в 2019 — 3% исследованных образцов. Однако стоит отметить, что в 2019 гены blaVIM, blaIMP, blaNMD, blaKPC не были идентифицированы, в то время как в 2019 году доли уропатогенов, несущих гены blaVIM составили 6%, blaIMP — 1%, а гены blaNMD — 4%. Интересно отметить, что на протяжении всего исследования гены blaKPC не были идентифицированы. При этом была показана высокая степень корреляции между наличием генетических детерминант резистентности и профилями антибиотикоустойчивости, полученными микробиологическими методами.

Появление высокоточных и простых в использовании наборов реагентов, основанных на методе амплификации

нуклеиновых кислот, поможет не только проводить эпидемиологический контроль как за распространенностью основных патогенов и детерминант резистентности, но также и на ранней стадии определять подходящий курс своевременного антимикробного лечения для пациента.

Литература/References:

1. Simões e Silva A.C., Oliveira E.A., Mak R.H. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2020;96:65–79. DOI: 10.1016/j.jped.2019.10.006.
2. Shaikh N., Morone N.E., Bost J.E., Farrell M.H. Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–308. DOI: 10.1097/INF.0b013e31815e4122.
3. Becknell B., Schober M., Korbel L., Spencer J.D. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(1):81–90. DOI: 10.1586/14787210.2015.986097.
4. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V., Edelstein M.V., Perepanova T.S., Kozlov R.S., "DARMIS-2018" Study Group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study «DARMIS-2018». *Clin Microbiol Antimicrob Chemother*. 2019;21(2):134–146. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.134–146.
5. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Мумладзе Э.Б., Ивахненко Ю.И. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? Медицинский совет. 2017; 1:180–185. [Zakharova I.N., Machneva E.B., Mumladze E.B., Ivakhnenko Yu.I. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children: what's new? *Meditsinskiy Sovet*. 2017; 1:180–185. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-180-185.]
6. Zaman S., Bin Hussain M.A., Nye R., Mehta V., Mamun K.T., Hosain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*. 2017; DOI: 10.7759/cureus.1403.
7. Mahony M., McMullan B., Brown J., Kennedy S.E. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(9):1563–1573. DOI: 10.1007/s00467-019-04316-5.
8. Raupach T., Held J., Prokosh H.-U., Roscher W., Zierk J. Resistance to antibacterial therapy in pediatric febrile urinary tract infections—a single-center analysis. *J Pediatr Urol*. 2020; 16(1):71–79. DOI: 10.1016/j.jpurol.2019.10.018.
9. Demir M., Kazanasmaz H. Uropathogens and antibiotic resistance in the community and hospital-induced urinary tract infected children. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:68–73. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.07.019.
10. Eltai N.O., Al Thani A.A., Al-Ansari K., Deshmukh A.S., Wehedy E., Al-Hadidi S.H., Yassine H.M. Molecular characterization of extended spectrum β -lactamases enterobacteriaceae causing lower urinary tract infection among pediatric population. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):90. DOI: 10.1186/s13756-018-0381-6.
11. Vazouras K., Velali K., Tassiou I., Anastasiou-Katsiardani A., Athanasopoulou K., Barbouni A., Jackson C., Folgori L., Zaoutis T., Basmaci R., Hsia Y. Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 20:4–10. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.06.016.
12. Wang J., He L., Sha J., Zhu H., Huang L., Zhu X., Dong J., Li G., Ge Z., Lu R., Ma G., Shi Y., Guo Y. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Pediatr Int*. 2018; 60(5):418–422. DOI: 10.1111/ped.13526.
13. Bevan E.R., Jones A.M., Hawkey P.M. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(8):2145–2155. DOI: 10.1093/jac/dkx146.
14. Rivoarilala O.L., Garin B., Andriamahery F., Collard J.M. Rapid in vitro detection of CTX-M groups 1, 2, 8, 9 resistance genes by LAMP assays. *Galdiero M, editor. PLoS One*. 2018; 13(7):e0200421. DOI: 10.1371/journal.pone.0200421.
15. Evans B.A., Amyes S.G.B. OXA-Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(2):241–263. DOI: 10.1128/CMR.00117–13.
16. Palzkill T. Metallo- β -lactamase structure and function. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1277(1):91–104. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06796.x.
17. Adam M.A., Elhag W.I. Prevalence of metallo- β -lactamase acquired genes among carbapenems susceptible and resistant Gram-negative clinical isolates using multiplex PCR, Khartoum hospitals, Khartoum Sudan. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1):668. DOI: 10.1186/s12879-018-3581-z.
18. Thäner R., Reske K.A., Hink T., Wallace M.A., Wang B., Schwartz D.J., Seiler S., Cass C., Burnham C.-A.D., Dubberke E.R., Kwon J.H., Dantas G. Comparative Genomics of Antibiotic-Resistant Uropathogens Implicates Three Routes for Recurrence of Urinary Tract Infections. *Parkhill J, editor. MBio*. 2019; 10(4) DOI: 10.1128/mbio.01977-19.
19. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age. *Pediatrics*. 2016; 138(6):e20163026–e20163026. DOI: 10.1542/peds.2016–3026.
20. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей. 2018:24. [Union of Pediatricians of Russia. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with urinary tract infection. 2018:24. (In Russ.)]
21. Shedko E.D., Lazareva A.V., Zorkin S.N., Novikova I.E., Vershinina M.G., Timoshina O.Y., Galoveshkina E.N., Fisenko A.P., Akimkin V.G. Quantitative multiplex real-time PCR as a method for detection of significant bacteriuria in children. *Russ Pediatr Zhurnal*. 2020; 23(5):284–290. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-284-290>.
22. Lutter S.A., Currie M.L., Mitz L.B., Greenbaum L.A. Antibiotic Resistance Patterns in Children Hospitalized for Urinary Tract Infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159(10):924. DOI: 10.1001/archpedi.159.10.924.
23. Mirsoleymani S.R., Salimi M., Shareghi Brojeni M., Ranjbar M., Mehtarpoor M. Bacterial Pathogens and Antimicrobial Resistance Patterns in Pediatric Urinary Tract Infections: A Four-Year Surveillance Study (2009–2012). *Int J Pediatr*. 2014; 2014:1–6. DOI: 10.1155/2014/126142.
24. Bryce A., Costelloe C., Wootton M., Butler C.C., Hay A.D. Comparison of risk factors for, and prevalence of, antibiotic resistance in contaminating and pathogenic urinary Escherichia coli in children in primary care: prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(5):1359–1367. DOI: 10.1093/jac/dkx525.
25. Ahmed S.S., Shariq A., Alsallloom A.A., Babikir I.H., Alhomoud B.N. Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: Relationship with urinary tract infections. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019; 13(2):48–55.
26. Fluit A.C., Visser M.R., Schmitz F.-J. Molecular Detection of Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(4):836–871. DOI: 10.1128/CMR.14.4.836-871.2001.
27. Satlin M.J., Lewis J.S., Weinstein M.P., Patel J., Humphries R.M., Kahlmeter G., Giske C.G., Turnidge J. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) position statements on polymyxin B and colistin clinical breakpoints. *Clin Infect Dis*. 2020; DOI: 10.1093/cid/ciaa121.
28. Antimicrobial susceptibility testing of colistin — problems detected with several commercially available products [Internet]. 2016. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Warnings/Warnings_docs/Warning_-_colistin_AST.pdf

Статья поступила 28.07.2021

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

Клинико-иммунологическая характеристика и динамика стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции у детей с учетом пути заражения

В. Б. ДЕНИСЕНКО, Э. М. СИМОВАНЬЯН

Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель — охарактеризовать клиническую картину, иммунный статус и естественное течение ВИЧ-инфекции в стадии вторичных заболеваний у детей, инфицированных вертикальным и парентеральным путями.

Методы исследования. Проведено клиническое, лабораторное, инструментальное, иммунологическое обследование 132 детей в стадии вторичных заболеваний, инфицированных ВИЧ вертикальным путем (90; I группа) и парентеральным путем в грудном возрасте (42; II группа).

Результаты исследования. Клиническая картина ВИЧ-инфекции в стадии вторичных заболеваний включала различные сочетания ВИЧ-ассоциированных симптомов, оппортунистических инфекций, опухолей, что определяло симптоматику конкретной стадии. Использование регрессионной математической модели пропорциональных интенсивностей Кокса продемонстрировало сокращение продолжительности стадии 4А (отношение рисков ОР 5,8; 95% ДИ 1,4–10,5; $P < 0,001$), 4Б (ОР 3,4; 95% ДИ 1,8–4,3; $P < 0,001$) и 4В (ОР 4,8; 95% ДИ 1,2–8,9; $P < 0,001$) у детей I группы. С помощью метода множительных оценок Каплана-Мейера установлены достоверные различия между кривыми времени от момента начала стадии 4А ($P = 0,044$), 4Б ($P < 0,001$) и 4В ($P = 0,029$) до перехода в последующую стадию у детей I и II групп. Содержание CD4-лимфоцитов в крови у больных I группы было более высоким по сравнению со II группой в момент дебюта стадий 4А (Me 37,5%, ИКИ 33–40% и Me 22%, ИКИ 18–24%; $P < 0,001$), 4Б (Me 25%, ИКИ 22–28% и Me 20%, ИКИ 18–22%; $P < 0,001$) и 4В (Me 14%, ИКИ 12–18% и Me 11%, ИКИ 10–14%; $P = 0,047$).

Заключение. ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний у детей, заразившихся вертикальным путем, характеризуется более быстрым прогрессированием по сравнению с инфицированными парентеральным путем в грудном возрасте пациентами, что связано с незрелостью иммунной системы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, естественное течение, иммунный статус

Clinical and immunological characteristic and dynamic of the secondary diseases stage of HIV infection in children, taking into account the route of infection

V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan

Rostov-on-Don State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

The purpose is to characterize the clinical picture, immune status and the natural history of HIV infection in the stage of secondary diseases in vertical and parenteral infected children.

Materials and methods. A clinical, laboratory, instrumental, immunological examination of 132 children in the stage of secondary diseases infected with HIV in a vertical way (90; I group) and parenteral way in infancy (42; II group) was carried. Results. The clinical picture of HIV infection in the stage of secondary diseases included various combinations of HIV-associated symptoms, opportunistic infections, tumors, which determines the symptomatology of a particular stage. The use of the Cox regression mathematical model of proportional intensities demonstrated a reduction in the duration of stage 4A (RR 5.8; 95% CI 1.4–10.5; $P < 0.001$), 4B (RR 3.4; 95% CI 1.8–4.3; $P < 0.001$) and 4V (RR 4.8; 95% CI 1.2–8.9; $P < 0.001$) in children of group I. Using the method of multiplying Kaplan-Meier estimates, the significant differences between the time curves from the beginning of the 4A stage ($P = 0.044$), 4B ($P < 0.001$) and 4V ($P = 0.029$) before the transition to the subsequent stage in children of groups I and II were established. The content of CD4 lymphocytes in the blood in patients of group I was higher as compared with group II at the time of debut of stages 4A (Me 37.5%, IQI 33–40% and Me 22%, IQI 18–24%; $P < 0.001$), 4B (Me 25%, IQI 22–28% and Me 20%, IQI 18–22%; $P < 0.001$) and 4V (Me 14%, IQI 12–18% and Me 11%, IQI 10–14%; $P = 0.047$).

Conclusion. HIV infection in the stage of secondary diseases in children infected with the vertical way is characterized by more rapid progression compared with parenteral infected in infancy patients, which is associated with the immaturity of the immune system.

Keywords: HIV infection, children, natural history, immune status

Для цитирования: В. Б. Денисенко, Э. М. Симованьян. Клинико-иммунологическая характеристика и динамика стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции у детей с учетом пути заражения. Детские инфекции. 2021; 20(3):18–22. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-18-22

For citation: V. B. Denisenko, E. M. Simovanyan. Clinical and immunological characteristic and dynamic of the secondary diseases stage of HIV infection in children, taking into account the route of infection. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):18–22. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-18-22

Информация об авторах:

Денисенко Валентин Борисович (Valentin Denisenko, PhD, Associate Professor), к.м.н., доцент, доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; dvalentinb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9499-1316>

Симованьян Эмма Мкртичевна (Emma Simovanyan, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; emmasim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3207-4499>

Актуальность изучения естественного течения ВИЧ-инфекции (ВИЧ-И) у детей определяется продолжающимся распространением этого заболевания в популяции детского населения нашей страны [1, 2]. Известно, что у больных ВИЧ-И в результате прямого действия вируса и развития вторичных иммунопатологических процессов возникают глубокие нарушения

клеточных и гуморальных факторов адаптивного иммунитета, факторов врожденного иммунитета [3, 4]. В результате происходит присоединение оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей, что знаменует переход ВИЧ-И в стадию вторичных заболеваний 4 по Российской классификации ВИЧ-И (2006) [5].

ВИЧ-И у детей характеризуется неблагоприятным течением, быстрым прогрессированием иммунологических нарушений, в связи с чем стадия вторичных заболеваний развивается в более ранние сроки по сравнению с взрослыми пациентами и характеризуется уменьшением продолжительности [6, 7]. Поэтому характеристика динамики стадии вторичных заболеваний у детей представляется весьма актуальной в плане своевременной диагностики и лечения оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей, проведения профилактических мероприятий [8]. Можно предположить, что у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным и парентеральным путями, имеют место различия динамики ВИЧ-И в стадии вторичных заболеваний, обусловленные дозой инфекционного агента, степенью зрелостью иммунной системы, фоновыми состояниями и другими факторами [6, 8].

Цель исследования: охарактеризовать клиническую картину, состояние иммунного статуса и естественное течение ВИЧ-инфекции в стадии вторичных заболеваний у детей, инфицированных вертикальным и парентеральным путями.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 132 ребенка с ВИЧ-И, в том числе инфицированных вертикальным путем — 90 чел. (I группа, 68,2%), заразившихся парентеральным путем в грудном возрасте в нозокомиальных очагах — 42 чел. (II группа, 31,8%). Сроки наблюдения за детьми I группы колебались от 6 до 72 мес. (медиана Ме 29 мес., интерквартильный интервал ИКИ 14–60 мес.), за пациентами II группы — от 12 до 204 мес. (Ме 114 мес., ИКИ 62–132 мес.). В стадии вторичных заболеваний 4А по Российской классификации ВИЧ-И (2006) обследованы 90 чел. I группы и 42 чел. II группы, в стадии 4Б — 52 чел. и 42 чел. соответственно, в стадии 4В — 23 чел. и 24 чел. соответственно.

Подтверждение диагноза ВИЧ-И у детей, заразившихся вертикальным путем, осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление провирусной ДНК в крови (тест-системы «Амплисенс», Россия). Полученные результаты с регистрировали на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия). Обследование проводили двукратно — в возрасте 4–6 недель и 4–6 месяцев. ВИЧ-И диагностировали при наличии двух положительных результатов ПЦР. Диагноз ВИЧ-И пациентам, инфицированным парентеральным путем в нозокомиальных очагах, подтверждали путем обнаружения суммарных антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА, тест-системы «Рекомбинант-ВИЧ», Россия) с последующей детекцией антител к отдельным белкам и гликопротеинам вируса методом иммуноблота (тест-системы «Рекомбинант-ВИЧ», Россия).

Клиническое обследование пациентов проводилось один раз в три месяца и включало анализ данных анамнеза, осмотр пациентов. Исследовали анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, по показаниям — ликворограмму. Применяли инструментальные методы — рентгенографию органов грудной клетки, придаточных пазух, ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, осмотр глазного дна и др.

Для диагностики оппортунистических инфекций использовали комплекс лабораторных методов. Проводили бактериологическое исследование различных биологических материалов. В крови методом ИФА исследовали содержание антител классов IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса, токсоплазм (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Методом ПЦР осуществляли детекцию ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса, токсоплазм в крови и ликворе (тест-системы «Амплисенс», Россия). В моче и слюне определяли клетки-цитомегалы. У умерших пациентов учитывали результаты патолого-анатомического исследования.

Для характеристики иммунного статуса в крови методом непрямой иммунофлуоресценции определяли содержание основных клеток-мишеней для ВИЧ — Т-хелперов (CD4-лимфоцитов). Для этого использовали моноклональные антитела производства «Beckman Coulter» (Франция) с регистрацией результатов на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция). Для клинико-иммунологической характеристики стадий 4А, 4Б и 4В учитывали показатели на момент дебюта данных стадий.

В динамике оценивали продолжительность стадий вторичных заболеваний 4А, 4Б и 4В. Начальной точкой наблюдения считали момент перехода в стадии 4А, 4Б и 4В, соответственно. Конечной точкой для завершённых наблюдений служил переход в стадии 4Б, 4В и терминальную стадию 5, соответственно. Для незавершённых (цензурированных) наблюдений конечной точкой являлся момент начала антиретровирусной терапии, которая существенным образом влияет на естественное течение ВИЧ-И [6–8].

Обработку полученных данных осуществляли методом вариационной статистики. Поскольку ряды абсолютных показателей не соответствовали нормальному распределению ($P < 0,05$ по критерию Шапиро-Уилка), для их характеристики использовали показатели Ме и ИКИ. Достоверность различий показателей определяли по двустороннему тесту Манна-Уитни. Использовали метод анализа сроков до наступления события (выживаемости). При этом событием считали переход в последующую стадию заболевания. Данные о длительности стадий 4А, 4Б и 4В при завершённом и незавершённом наблюдении включали в математическую регрессионную модель пропорциональных интенсивностей Кокса

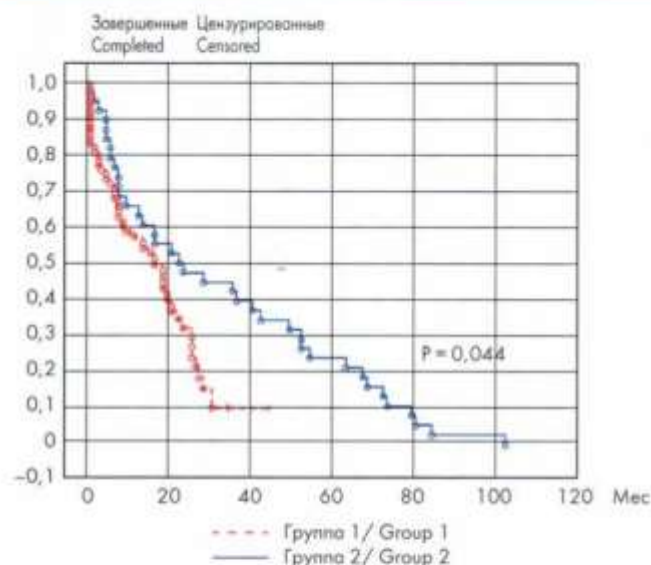


Рисунок 1. Сроки окончания стадии 4А у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным и парентеральным путями
Figure 1. The timing of the end of stage 4A in children infected with HIV by vertical and parenteral routes

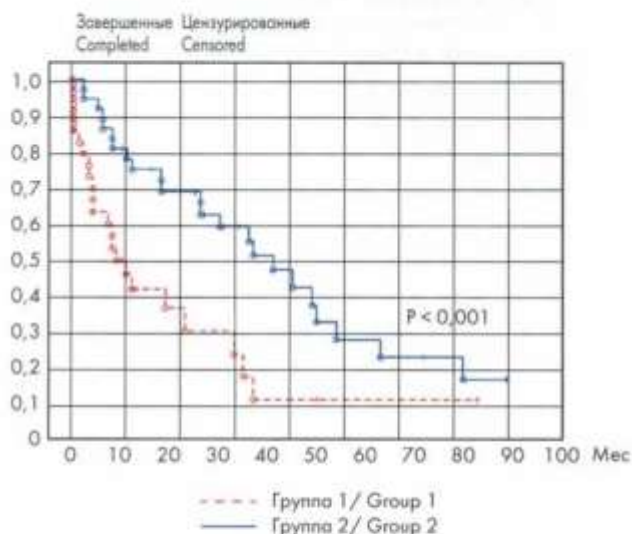


Рисунок 2. Сроки окончания стадии 4Б у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным и парентеральным путями
Figure 2. The timing of the end of stage 4B in children infected with HIV by vertical and parenteral routes

(программа «Statistica 10.0»). Высчитывали достоверность модели, отношение рисков (ОР) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Использовали метод множительных оценок Каплана-Мейера — строили кривые времени до наступления события и оценивали достоверность различий между ними по тесту Гехана. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина стадии 4А включала сочетание ВИЧ-ассоциированных симптомов и локализо-

ванных оппортунистических инфекций без поражения внутренних органов. К ВИЧ-ассоциированным симптомам относились генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП, в I группе — у 100%, во II группе — у 100%), гепатомегалия (у 93,3% и 100% соответственно), спленомегалия (у 45,5% и 69,2% соответственно), дефицит массы тела 10% и более (у 76,7% и 76,9% соответственно). В этиологической структуре оппортунистических инфекций преобладали бактериальные инфекции (у 93,3% и 79,5% соответственно). Реже встречались кандидоз (у 44,4% и 66,7% соответственно), инфекция простого герпеса (ИПГ, у 28,9% и 48,7% соответственно) и цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ, у 12,2% и 12,8% соответственно).

Проведен анализ продолжительности стадии 4А с учетом пути инфицирования. В I группе к завершённым наблюдениям относились 57 чел., к незавершённым (цензурированным) наблюдениям — 33 чел., во II группе — 33 чел. и 6 чел. соответственно. Включение данных о длительности стадии 4А в регрессионную модель пропорциональных интенсивностей Кокса показало, что у детей I группы имело место достоверное уменьшение продолжительности этой стадии (ОР 5,8; 95% ДИ 1,4—10,5; $P < 0,001$). Кривые сроков окончания стадии 4А с учетом пути инфицирования ВИЧ представлены на рисунке 1. Тест Гехана выявил статистически значимое различие между этими кривыми ($P = 0,044$).

Клиника стадии 4Б включала сочетание ВИЧ-ассоциированных симптомов и локализованных оппортунистических инфекций с поражением внутренних органов. Спектр ВИЧ-ассоциированных симптомов расширился по сравнению с предыдущей стадией. Помимо ГЛАП (в I группе — у 100%, во II группе — у 100%), гепатоме-

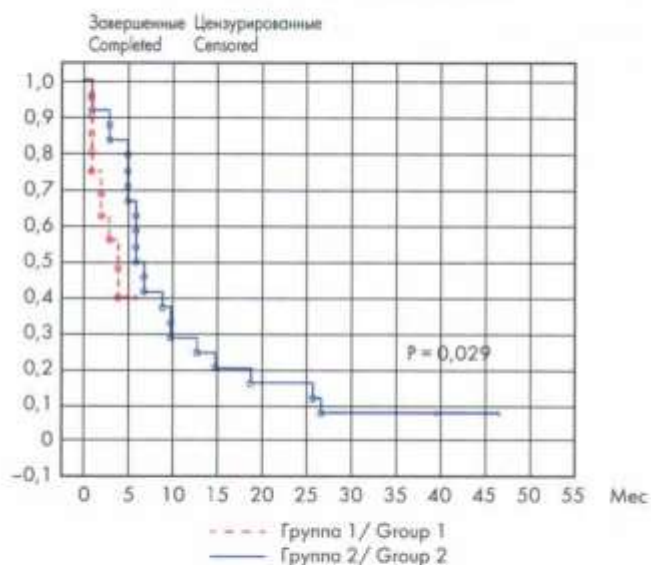


Рисунок 3. Сроки окончания стадии 4Б у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным и парентеральным путями
Figure 3. The timing of the end of stage 4B in children infected with HIV by vertical and parenteral route.

Таблица 1. Количество CD4-лимфоцитов у детей с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний с учетом пути инфицирования (%)
Table 1. The number of CD4 lymphocytes in children with HIV infection at the stage of secondary diseases, taking into account the route of infection (%)

Стадия Stage	I группа, Ме (ИКИ) Group I, Me (IQR)	II группа, Ме (ИКИ) Group II, Me (IQR)	P
Стадия 4А Stage 4A	37,5 (33–40)	22 (18–24)	< 0,001
Стадия 4Б Stage 4B	25 (22–28)	20 (18–22)	< 0,001
Стадия 4В Stage 4C	14 (12–18)	11 (10–14)	0,047

галии (у 96,5% и 100% соответственно), спленомегалии (у 56,1% и 100% соответственно), дефицита массы тела 10% и более (у 91,5% и 100% соответственно), у больных в этой стадии выявлены миокардиопатия (у 29,8% и 28,6% соответственно), нефропатия (у 10,5% и 19% соответственно), анемия (у 84,2% и 47,6% соответственно), тромбоцитопения (у 12,3% и 23,8% соответственно), нейтропения (у 1,8% и 4,8% соответственно) и длительная немотивированная лихорадка (у 24,6% и 28,6% соответственно). Происходило расширение спектра оппортунистических инфекций. Их этиологическая структура включала не только бактериальные инфекции (у 98,2% и 97,6% соответственно), кандидоз (у 59,6% и 80,9% соответственно), ИПГ (у 42,1% и 64,3% соответственно), ЦМВИ (у 38,6% и 47,6% соответственно), но и туберкулез (у 8,8% и 2,4% соответственно), опоясывающий герпес (у 1,8% и 7,1% соответственно).

Проведен анализ продолжительности стадии 4Б у детей, инфицированных вертикальным и парентеральными путями. В I группе к завершенным наблюдениям отнесены 26 чел., к незавершенным (цензурированным) наблюдениям — 26 чел., во II группе — 23 чел. и 19 чел. соответственно. Тестирование длительности стадии 4Б в регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса показало, что у больных I группы имело место достоверное уменьшение ее продолжительности (ОР 3,4; 95% ДИ 1,8–4,3; $P < 0,001$). Кривые сроков окончания стадии 4Б у детей, заразившихся ВИЧ вертикальным и парентеральными путями, представлены на рисунке 2. Тест Гехана продемонстрировал статистически значимое различие между этими кривыми ($P < 0,001$).

Клиника стадии вторичных заболеваний 4В определялась сочетанием ВИЧ-ассоциированных симптомов, локализованных и генерализованных оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей, что приводило к формированию тяжелой полиорганной патологии. Отмечалось расширение спектра ВИЧ-ассоциированных симптомов, к которым относились не только ГЛАП (в I группе — у 100%, во II группе — у 100%), гепатомегалия (у 100% и 100% соответственно), сплено-

мегалия (у 82,6% и 100% соответственно), дефицит массы тела 10% и более (у 100% и 100% соответственно), миокардиопатия (у 43,5% и 70,8% соответственно), нефропатия (у 21,7% и 20,8% соответственно), анемия (у 91,3% и 95,8% соответственно), тромбоцитопения (у 30,4% и 45,8% соответственно), нейтропения (у 4,3% и 12,5% соответственно), длительная немотивированная лихорадка (у 73,9% и 75% соответственно), но и ВИЧ-энцефалопатия (у 60,8% и 54,2% соответственно). Происходило расширение этиологической структуры оппортунистических инфекций. Помимо бактериальных инфекций (у 100% и 100% соответственно), туберкулеза (у 4,3% и 4,2% соответственно), ИПГ (у 56,5% и 91,7% соответственно), ЦМВИ (у 73,9% и 75% соответственно), опоясывающего герпеса (у 4,3% и 4,2% соответственно), кандидоза (у 56,5% и 83,3% соответственно) происходило присоединение пневмоцистоза (у 21,7% и 54,2% соответственно), токсоплазмоза (у 0% и 16,7% соответственно). Злокачественные опухоли (саркома Капоши, лимфомы и др.) диагностированы у 4,2% и 29,5% пациентов соответственно.

При анализе длительности стадии 4В в I группе к завершенным наблюдениям отнесли 10 чел., к незавершенным (цензурированным) наблюдениям — 13 чел., во II группе — 22 чел. и 2 чел. (8,3%) соответственно. Тестирование длительности стадии 4В в регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса показало, что в I группе имело место достоверное уменьшение ее продолжительности (ОР 4,8; 95% ДИ 1,2–8,9; $P < 0,001$). Кривые сроков окончания стадии 4В в I и II группах представлены на рисунке 3. Тест Гехана выявил статистически значимое различие между этими кривыми ($P = 0,029$).

При иммунологическом обследовании пациентов в момент дебюта стадий 4А, 4Б и 4В установлено, что их клиническая манифестация у детей I группы происходила при достоверно более высоком относительном содержании CD4-лимфоцитов (табл. 1).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что клиническая картина ВИЧ-И в стадии вторичных заболеваний независимо от пути инфицирования ВИЧ определялась сочетанием

ВИЧ-ассоциированных симптомов, оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей. При этом у больных в стадии 4А имели место ВИЧ-ассоциированные симптомы и локализованные оппортунистические инфекции, вызванные бактериями, герпесвирусами, кандидами, без поражения внутренних органов. В стадии 4Б отмечалось расширение спектра ВИЧ-ассоциированных симптомов и оппортунистических инфекций (туберкулез, опоясывающий герпес), что приводило к поражению жизненно важных внутренних органов. Стадия 4В характеризовалась появлением ВИЧ-энцефалопатии, расширением этиологической структуры (пневмоцистоз, токсоплазмоз) и генерализованным течением оппортунистических инфекций, присоединением злокачественных опухолей, что приводило к формированию тяжелой полиорганной патологии.

Результаты проведенного математического моделирования свидетельствуют о сокращении продолжительности стадий 4А, 4Б и 4В у детей, заразившихся ВИЧ вертикальным путем, что отражает более быстрое прогрессирование заболевания у этих пациентов. Факторами, определяющими неблагоприятное течение ВИЧ-И у этих больных, могут служить передача высоко вирулентных штаммов вируса, большое количество клеток-мишеней для вируса, незрелость иммунной системы, патология беременности и родов у матерей и др. [6–8]. О значимости иммунной дисфункции в быстром прогрессировании ВИЧ-И у детей, заразившихся вертикальным путем, свидетельствует тот факт, что в этой группе клиника стадий 4А, 4Б и 4В развивалась при более высоком содержании CD4-лимфоцитов по сравнению с парентеральным инфицированием. Это свидетельствует о неспособности незрелой иммунной системы осуществлять противоинфекционный и противопухольный контроль, что ведет к ускорению репликации ВИЧ, углублению иммунологических нарушений и быстрому прогрессированию инфекционного процесса. Результаты проведенного исследования будут способствовать совершенствованию диспансерного наблюдения за детьми с ВИЧ-И, реализации лечебных и профилактических мероприятий с учетом пути инфицирования ВИЧ.

Выводы

■ Клиника ВИЧ-И в стадии вторичных заболеваний включает различные сочетания ВИЧ-ассоциированных симптомов, оппортунистических инфекций, опухолей, что определяет симптоматику конкретной стадии.

■ У детей, инфицированных вертикальным путем, имеет место быстрое прогрессирование ВИЧ-И, о чем свидетельствует сокращение продолжительности стадии вторичных заболеваний 4А, 4Б и 4В по сравнению с больными, заразившимися ВИЧ парентеральным путем в грудном возрасте.

■ Одним из факторов, определяющих неблагоприятное течение ВИЧ-И у детей, заразившихся верти-

кальным путем, является незрелость иммунной системы, которая приводит к клинической манифестации стадий 4А, 4Б и 4В при умеренном снижении CD4-лимфоцитов.

■ Полученные данные следует учитывать при планировании диагностических, лечебных и профилактических мероприятий у детей с ВИЧ-И с учетом пути передачи вируса.

Литература/ References:

1. Козырина Н.В., Ладная Н.Н., Нарсия Р.С. Пути элиминации вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018; 6:18–25. [Kozyrina N.V., Ladnaya N.N., Narsia R.S. Ways to eliminate vertical transmission of HIV. Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii=Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2018; 6:18–25. (In Russ.)]
2. Матузкова А.Н., Суладзе А.Г., Рындич А.А., Твердохлебова Т.И. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ на Юге России. Журнал инфектологии. 2018; 10(3):91–6. [Matuzkova A.N., Suladze A.G., Ryndich A.A., Tverdokhlebova T.I. Actual issues of HIV infection and the prevention of perinatal HIV transmission in Southern Russia. Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology. 2018; 10(3): 91–6. (In Russ.)]
3. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Котиева Л.А. Особенности кооперации популяций лимфоцитов в динамике прогрессии ВИЧ-инфекции. Медицинский вестник Юга России. 2016; 2: 67–70. [Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kotieva L.A. Features of cooperation of lymphocyte populations in the dynamics of progression of HIV infection. Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii=Medical Journal of the South of Russia. 2016; 2:67–70. (In Russ.)]
4. Fouda G.G., Paris K.D., Levy O., Marchant A., Gray G., Permar S., Marovich M., Singh A. Immunological mechanisms of inducing HIV immunity in infants. Vaccine. 2020; 38(3):411–415.
5. Юрин О.Г. Развитие клинической классификации ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 1:67–74. [Yurin O.G. The development of clinical classification of HIV infection. Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni=Epidemiology and Infectious Diseases. 2015; 1:67–74. (In Russ.)]
6. Воронин Е.Е., Латышева И.Б. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации. Уральский медицинский журнал. 2016; 9:6–8. [Voronin E.E., Latysheva I.B. HIV infection in the Russian Federation. Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal=Ural Medical Journal. 2016; 9:6–8. (In Russ.)]
7. Ganesin K., Petrara R., Freguja R., Zanchetta M., Giaquinto C., Ross A.D. Host factors and early treatments to restrict paediatric HIV infection and early disease progression. J. Virus Erad. 2015; 1(3): 140–147.
8. Тимченко В.Н., Ястребова Е.Б., Булина О.В., Выжлова Е.Н. Современная этиотропная терапия ВИЧ-инфекции и сопутствующих герпесвирусных заболеваний у детей. Инфекционные болезни. 2017; 15(2):25–32. [Timchenko V.N., Yastrebowa E.B., Bulina O.V., Vyzhlova E.N. Modern etiotropic therapy of HIV infection and associated herpes virus diseases in children. Infektsionnyye Bolezni=Infectious Diseases. 2017; 15(2):25–32. (In Russ.)]

Статья поступила 30.05.2021

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.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: клинико-лабораторные и диагностические аспекты

С. Ю. НОСЫРЕВА, А. С. ПАНЬКОВ, А. Г. КОРНЕЕВ

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Россия

Изучение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей актуально и представляет интерес для практического здравоохранения.

Цель: выявить клинико-лабораторные особенности COVID-19 в разрезе полугодовой динамики пандемии у детей Оренбургского района и сформулировать рекомендации по оптимизации диагностики этого заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 2661 результата выявления РНК SARS-CoV-2 (из них 170 детей) на базе микробиологической лаборатории Оренбургского государственного медицинского университета. Оценивались возраст и пол, структура предварительных диагнозов, основные клинические проявления, частота тестирования и динамика порогового цикла ПЦР в сентябре 2020 года и январе 2021 года.

Результаты. Доля обследованных детей в Оренбургском районе с сентября 2020 года по январь 2021 года увеличилась с $4,6 \pm 0,6\%$ до $8,1 \pm 0,7\%$. При этом количество ПЦР+ результатов так же достоверно увеличилось с $5,0 \pm 2,8\%$ до $8,2 \pm 2,6\%$ ($\chi^2 = 54,81$; $p = 0$). Средний возраст детей составил 9–10 лет. Основной причиной направления было обследование перед госпитализацией, не связанной с COVID-19. Доля ПЦР+ результатов в данной когорте у детей была значительно меньше, чем у взрослых. Среди клинически проявленных форм у взрослых лидировал диагноз «пневмония», а у детей «ОРВИ». В детском возрасте регистрировалось преимущественно малосимптомное течение болезни. У детей, в отличие от взрослых, значения Ct ПЦР не коррелировали с тяжестью и продолжительностью клинических проявлений COVID-19.

Заключение. Ввиду малой диагностической ценности симптомов у детей целесообразнее ориентироваться на эпидемиологические данные и данные результатов лабораторных методов обследования. При интерпретации результатов ПЦР диагностики COVID-19 с прогностической целью важно учитывать возраст пациента.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, пороговый цикл (Ct) ПЦР

New coronavirus infection (COVID-19) in children: clinical, laboratory and diagnostic aspects

S. Yu. Nosyreva, A. S. Pankov, A. G. Korneev

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

The study of a new coronavirus infection (COVID-19) in children is relevant and of interest for practical health care.

Purpose: to identify the clinical and laboratory features of COVID-19 in the context of the six-month dynamics of the pandemic in children of the Orenburg region and to formulate recommendations for optimizing the diagnosis of this disease.

Materials and methods. A retrospective analysis of 2661 results of detecting SARS-CoV-2 RNA (including 170 children) was carried out on the basis of the microbiological laboratory of the Orenburg State Medical University. Age and sex, structure of preliminary diagnoses, main clinical manifestations, frequency of testing and dynamics of the PCR threshold cycle in September 2020 and January 2021 were assessed.

Results. The proportion of children examined in the Orenburg region from September 2020 to January 2021 increased from $4,6 \pm 0,6\%$ to $8,1 \pm 0,7\%$. At the same time, the number of PCR+ results also significantly increased from $5,0 \pm 2,8\%$ to $8,2 \pm 2,6\%$ ($\chi^2 = 54,81$; $p = 0$). The average age of children was 9–10 years old. The main reason for referral was pre-hospitalization screening not related to COVID-19. The proportion of PCR+ results in this cohort was significantly lower in children than in adults. Among the clinically manifested forms in adults, the leading diagnosis was «pneumonia», and in children «ARVI». In childhood, a predominantly asymptomatic course of the disease was recorded. In children, unlike adults, PCR Ct values did not correlate with the severity and duration of the clinical manifestations of COVID-19.

Conclusion. Due to the low diagnostic value of symptoms in children, it is more expedient to focus on epidemiological data and data from the results of laboratory examination methods. When interpreting the results of PCR diagnostics of COVID-19 for prognostic purposes, it is important to take into account the patient's age.

Keywords: children, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus, PCR threshold cycle (Ct)

Для цитирования: С. Ю. Носырева, А. С. Панков, А. Г. Корнеев. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: клинико-лабораторные и диагностические аспекты. Детские инфекции. 2021; 20(3):23–28. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-23-28

For citation: S. Yu. Nosyreva, A. S. Pankov, A. G. Korneev. New coronavirus infection (COVID-19) in children: clinical, laboratory and diagnostic aspects. *Detkie Infektsii* = Children's Infections. 2021; 20(3):23–28. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-23-28

Информация об авторах:

Носырева Светлана Юрьевна (Svetlana Nosyreva, PhD, Associate Professor), к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней, врач-вирусолог микробиологической лаборатории, Оренбургский государственный медицинский университет, РФ; swet1212@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2758-7388>

Панков Александр Сергеевич (Alexandr Pankov, MD, Associate Professor), д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней, директор научно-исследовательского центра, Оренбургский государственный медицинский университет, РФ; aspan751@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4994-6633>

Корнеев Алексей Геннадьевич (Aleksy Korneev, PhD, Associate professor), к.б.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней, врач-эпидемиолог, Оренбургский государственный медицинский университет, РФ; proleta@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7574-0527>

Коронавирусы до начала XXI столетия не относились к числу опасных вирусных инфекций у людей. Их диагностика до недавнего времени не входила в спектр рутинных лабораторных исследований в широкой клинической практике ни в России, ни за ру-

бежом, а изучение клинико-лабораторных особенностей представляло почти исключительно научный интерес. Однако появление в 2002 г. тяжелого острого респираторного синдрома, а спустя 10 лет ближневосточного респираторного синдрома существенно

повысили уровень эпидемической опасности со стороны коронавирусов [1].

Распространение SARS-CoV-2 по всему миру поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой, оказанием медицинской помощи и организацией противоэпидемических мероприятий в масштабах целой страны. В то же время, это привело к стремительному накоплению данных по эпидемиологии, клиническим проявлениям и диагностике коронавирусов [2].

Согласно систематическим обзорам, случаи новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей редки (1–5% диагностированных заболеваний среди населения), имеют более легкое течение и единичные летальные исходы [3, 4]. В клинической картине, как и у взрослых, преобладает лихорадка и респираторные симптомы, однако существенно реже отмечено развитие тяжелой пневмонии [5, 6].

Относительная устойчивость детей к SARS-CoV-2 объясняется целым рядом причин, среди которых можно выделить эпидемические — дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа поездок, общения и передвижений; патогенетические — возможно более высокий уровень циркулирующих ACE2 (и отсутствие приема гипотензивных препаратов, блокирующих рецептор) [7, 8]. Среди других причин называют более благополучное состояние слизистой оболочки дыхательных путей. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить неблагоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов [9].

Однако, именно дети находятся в зоне особого внимания, так как не исключено, что в педиатрической практике число тяжелых форм и неблагоприятных исходов может увеличиться, особенно по причине развития Кавасаки-подобного синдрома [10]. Кроме того, дети играют огромную роль в распространении болезни, в том числе путем выделения возбудителя с фекалиями [11]. Таким образом, изучение возрастных особенностей новой коронавирусной инфекции COVID-19 представляет интерес для практического здравоохранения.

Цель: выявить клиничко-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей Оренбургского района.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации микробиологической лаборатории научно-исследовательского центра Оренбургского государственного медицинского университета (направления для выявления РНК SARS-CoV-2 и протоколы исследования) за период с 1 по 30 сентября 2020 года (1296 проб, из них 60 — дети) и с 1 по 31 января 2021 года (1365 проб, из них 110 — дети).

В группу «дети» вошли пациенты в возрасте от 0 до 18 лет включительно.

В ходе исследования были проанализированы мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки, направленные в лабораторию от ГАУЗ «Оренбургская районная больница». Частота повторных исследований отличалась в зависимости от диагноза при направлении, а также длительности реконвалесцентного вирусоносительства.

Этиологическое подтверждение диагноза новой коронавирусной инфекции COVID-19 проводилось методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени в соответствии с Методическими рекомендациями МР 3.1.0169-20 (в редакции МР 3.1.0174-20 «Изменения N1 в МР 3.1.0170-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утвержденных Роспотребнадзором 30.04.2020).

Для проведения исследований использовался набор реагентов для выявления РНК коронавирусов «АмплиСенс®Cov-Bat-FL», (ПУ РЗН 2014/1987 от 07 апреля 2020 года), ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. В случае необходимости для подтверждения результата использовали набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 «РеалБест РНК SARS-CoV-2», (ПУ РЗН 2020/9896 от 27.03.2020), АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Для положительных результатов был проведен анализ порогового цикла (Ct) ПЦР для приблизительной оценки количества вируса в исследуемом биоматериале. Пороговый цикл (cycle threshold, Ct) — это количество циклов репликации, необходимое для формирования флуоресцентного сигнала. При этом наименьший показатель Ct соответствует наибольшей нагрузке вирусной РНК. Показатель Ct менее 40 соответствует положительной ПЦР.

Проведен анализ возраста и пола обследуемых, структуры предварительных диагнозов, основных клинических проявлений, частоты тестирования и динамики порогового цикла ПЦР в зависимости от возраста на протяжении 5 месяцев пандемии с контрольными точками в сентябре 2020 года и январе 2021 года.

Критерием включения в исследование служило наличие к исследуемым образцам полностью заполненного установленного направления (Методические рекомендации № МР 3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», 30 марта 2020 г.), содержащего данные о предварительном диагнозе, клинических проявлениях, сроках заболевания, эпидемиологическом анамнезе. Соответственно этому критерию, в исследование было включено 2491 взрослый и 170 детей. Критериями тяжести заболевания служили: выраженность и длительность интоксикационного синдрома, наличие респираторных расстройств, необходимость госпитализации.

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием пакета прикладных

программ Statistica for Windows 10. Полученные количественные признаки представлялись в виде $M \pm m$, где M — среднее значение признака, m — стандартная ошибка средней величины. Рассчитывались доли (%) и частоты проявляемых признаков (%). При сравнении полученных данных использовался t -критерий Стьюдента и парный критерий Пирсона (χ^2) с расчетом отношения шансов (ОШ) и его доверительного интервала (ДИ) с использованием программы EPI-INFO (версия 7.2.4; CDC). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. При p близким к нулю использовали обозначение $p = 0$.

Результаты и их обсуждение

Общее количество назофарингеальных мазков, поступивших в микробиологическую лабораторию для выявления РНК SARS-CoV-2 от ГАУЗ «Оренбургская РБ» с 1 по 30 сентября 2020 года составило 1296 проб. Из них $4,6 \pm 0,6\%$ составили дети. С 1 по 31 января 2020 года поступивших проб стало немного больше — 1365, при этом доля детей увеличилась до $8,1 \pm 0,7\%$. Анализ результатов ПЦР-диагностики показал, что у взрослых обследованных соотношение долей положительных (ПЦР+) и отрицательных (ПЦР-) результатов в сентябре и январе не изменилось ($14,1 \pm 1,0\%$ ПЦР+ в обоих месяцах), в то время как у детей количество ПЦР+ результатов достоверно увеличилось с $5,0 \pm 2,8\%$ до $8,2 \pm 2,6\%$ (ОШ = 32; ДИ = 8,5–120,1; $\varphi @ 2 = 54,81$; $p = 0$).

Представленные в таблице 1 сравнительные результаты ПЦР-диагностики у взрослых и детей по месяцам, показывают преобладание взрослых ПЦР-положительных пациентов, однако обращает на себя внимание, что эта разница статистически не значима.

Анализ по полу показал преобладание доли обследованных мальчиков ($53,3 \pm 6,4\%$ в сентябре и $64,5 \pm 4,6\%$ в январе) над долей обследованных девочек. При этом среди взрослого контингента наблюдалась диаметрально противоположная картина с преобладанием доли обследованных женщин в обоих месяцах. Можно предположить, что наблюдаемая закономерность связана с особенностями половой структуры населения в различные возрастные периоды, а не с особенностями новой коронавирусной инфекции.

Анализ эпидемиологических данных показал, что в отличие от взрослых, у детей почти всегда удавалось обнаружить источник инфекции, чаще всего это был внутрисемейный очаг.

Средний возраст обследуемых детей составил 9–10 лет без достоверной разницы по полу и месяцу исследования, что отражено в таблице 2.

Анализ предварительных клинических диагнозов, которые фиксировались в направлениях к исследуемым образцам, показал, что причинами назначения исследования на выявление РНК SARS-CoV-2 были: контакт с больным COVID-19 без клинических признаков заболевания у обследуемого; контакт с больным COVID-19 с клиническими признаками ОРВИ у обследуемого; ОРВИ без установленного контакта с источником COVID-19; пневмония; контроль проводимого лечения COVID-19; обследование перед госпитализацией, не связанной с COVID-19.

Структура предварительных диагнозов у детей по месяцам представлена на рисунке 1.

В обоих месяцах и среди взрослых, и среди детей основной причиной назначения исследования на выявление РНК SARS-CoV-2 стало обследование перед

Таблица 1. Результаты ПЦР-диагностики в зависимости от возраста пациента и месяца исследования
Table 1. Results of PCR diagnostics depending on the age and month of the study

Сентябрь / September 2020			
Результат/ Result	Взрослые/Adults	Дети/Children	Достоверность различий/ Validity of differences
	(n = 1236) abs. (% ± m)	(n = 60) abs. (% ± m)	
ПЦР+/ PCR +	174 (14,1 ± 1)	3 (5 ± 2,8)	ОШ = 3,1; ДИ = 1–10,1; χ² = 3,27; p = 0,071
ПЦР- / PCR-	1062 (85,9 ± 1)	57 (95 ± 2,8)	
Январь / January 2021			
Результат/ Result	Взрослые/Adults	Дети/Children	Достоверность различий/ Validity of differences
	(n = 1255) abs. (% ± m)	(n = 110) abs. (% ± m)	
ПЦР+/ PCR +	178 (14,2 ± 1)	9 (8,2 ± 2,6)	ОШ = 1,9; ДИ = 0,9–3,7; χ² = 2,59; p = 0,107
ПЦР- / PCR-	1077 (85,8 ± 1)	101 (91,8 ± 2,6)	

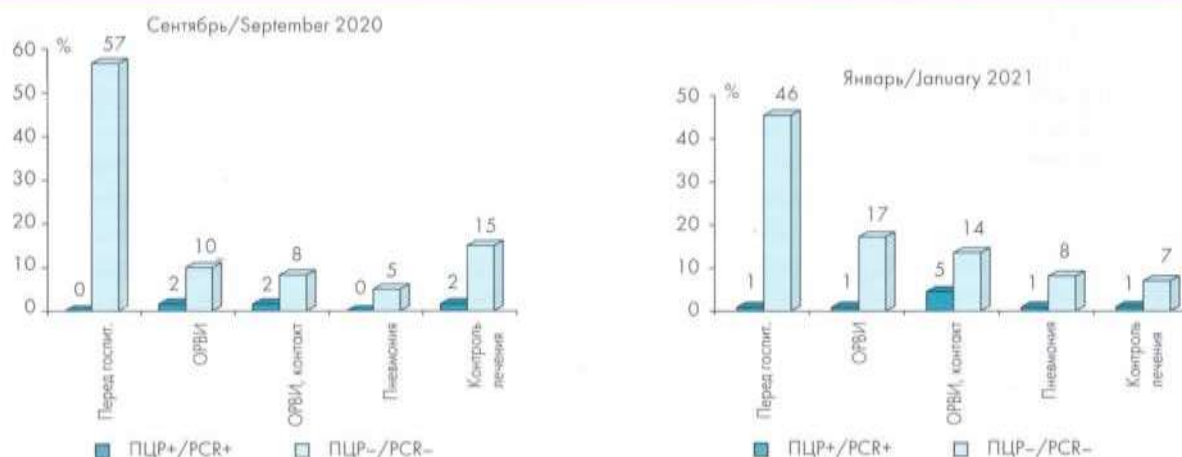


Рисунок 1. Структура предварительных диагнозов по данным направлений на выявление PHK SARS-Cov-2
Figure 1. Structure of preliminary diagnoses according to SARS-Cov-2 RNA detection guidelines

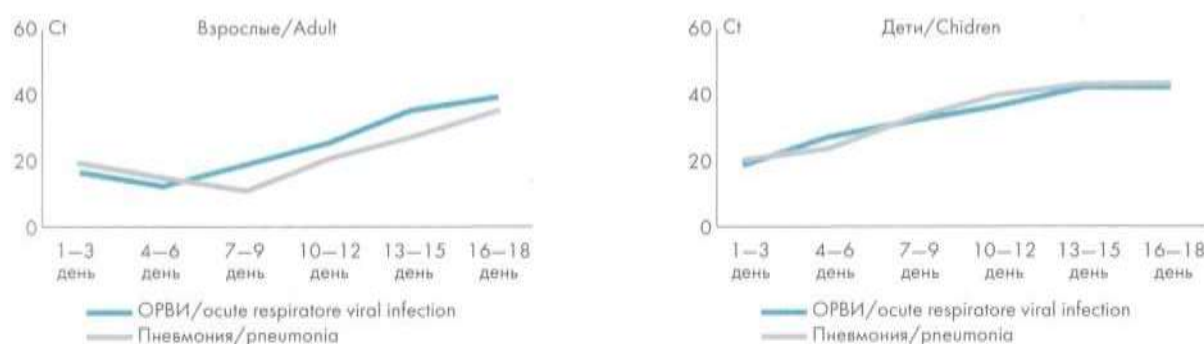


Рисунок 2. Значения порогового цикла (Ct) в зависимости от времени исследования и предварительного диагноза у взрослых и детей
Figure 2. Values of the threshold cycle (Ct) depending on the time of the study and the preliminary diagnosis in adults and children

госпитализацией, не связанной с COVID-19. Однако процент подтверждения новой коронавирусной инфекции у обследуемых этой группы взрослых и детей значительно отличался. Среди взрослых COVID-19 подтверждался в сентябре у $19,2 \pm 3,0\%$, а в январе у $3,4 \pm 1,4\%$ (ОШ = 5,5; ДИ = 2,3–13,2; $\chi^2 = 16,79$; $p = 0$). У детей же, аналогичный показатель составил 0% в сентябре и $0,9 \pm 0,3\%$ в январе.

Доля клинически проявленных форм по анализируемым месяцам у взрослых отличалась. Так, в сентябре в общей структуре диагнозов превалировал диагноз «ОРВИ» — $20,1 \pm 1,1\%$, а в январе — «пневмония» ($18,0 \pm 1,1\%$). Можно предположить, что это связано с накопленным опытом диагностики вирусных пневмоний.

В случаях подтвержденного диагноза COVID-19 у взрослых отличия по месяцам были аналогичными и статистически значимыми. Так, в сентябре достоверно чаще PHK SARS-Cov-2 выявлялась при диагнозе «ОРВИ» (ОШ = 1,8; ДИ = 1,2–2,8; $\chi^2 = 6,57$; $p = 0,01$), в январе — при диагнозе «пневмония» (ОШ = 3,0; ДИ = 1,9–4,8; $\chi^2 = 20,04$; $p = 0$).

В отличие от взрослых, у детей и в сентябре, и в январе основным предварительным диагнозом был

«ОРВИ». При этом в сентябре PHK SARS-Cov-2 выявлялась у $22 \pm 5,6\%$ детей с диагнозом при направлении «ОРВИ», а в январе у $17,6 \pm 4,6\%$ таких детей.

Предварительным диагнозом «пневмония» в сентябре был зарегистрирован только у $5 \pm 1,6\%$ детей и ни у одного из них COVID-19 подтвержден не был. В январе предварительным диагнозом «пневмония» выставлен у $8,1 \pm 2,6\%$ детей, с подтверждением COVID-19 у $0,9 \pm 0,3\%$ из них.

Изучение клинической картины COVID-19 у взрослых показало, что основными симптомами у них были: кашель, одышка, повышение температуры, аносмия, головная боль и слабость. Кашель отмечался у $74 \pm 4,3\%$ обследованных с подтвержденным диагнозом COVID-19 и у $18 \pm 2,8\%$ с неподтвержденным диагнозом ($\chi^2 = 36,43$; $p = 0$). Одышка соответственно у $17 \pm 3,5\%$ и $1 \pm 0,8\%$ ($\chi^2 = 34,18$; $p = 0$), повышение температуры у $70 \pm 5,3\%$ и $18 \pm 2,6\%$ ($\chi^2 = 25,39$; $p = 0$), аносмия у $31 \pm 3,3\%$ и $1 \pm 0,5\%$ ($\chi^2 = 85,51$; $p = 0$), головная боль и слабость у $18 \pm 2,8\%$ и $2 \pm 1,2\%$ ($\chi^2 = 30,47$; $p = 0$). При этом такой симптом, как ринорея, достоверно чаще встречался при отрицательном результате ПЦР-исследования на COVID-19 ($8 \pm 2,5\%$), чем при положительном ($2 \pm 1,3\%$)

Таблица 2. Половая и возрастная структура обследованных
Table 2. Gender and age structure of the examined patients

Пол/Gender	Сентябрь / September 2020		Январь / January 2021		Достоверность различий по возрасту/ Significance of age differences
	(n = 60) abs. (% ± m)	Возраст/ Age	(n = 110) abs. (% ± m)	Возраст/ Age	
Мальчики/ Boys	32 (53,3 ± 6,4)	9,5 ± 0,7	71 (64,5 ± 4,6)	10,6 ± 0,5	$t = 1,28; p > 0,05$
Девочки/ Girls	28 (46,7 ± 6,4)	9,1 ± 0,6	39 (35,5 ± 4,6)	9 ± 0,5	$t = 0,13; p > 0,05$
Всего	60 (100,0)	9,3 ± 0,6	110 (100,0)	10 ± 0,5	$t = 0,9; p > 0,05$

($\chi^2 = 25,25; p = 0$). Реже отмечались другие симптомы — боли в животе, диарея, экзантема, озноб, но они не имели статистически значимых отличий.

У большинства детей клиническая картина COVID-19, несмотря на кажущееся разнообразие симптомов, была неяркой. Повышение температуры отмечалось почти у всех детей (91,5 ± 8,3%), однако редко превышало 38,5°C. Симптомы интоксикации в виде слабости, головной и мышечной боли, снижения аппетита отмечались в трети случаев. Катаральные явления наблюдались у 82 ± 5,6% детей. Кашель, как и у взрослых, чаще был сухим и малопродуктивным. Однако, одышка была крайне редким симптомом. Потеря обоняния не отмечалась. Ринорея как и у взрослых чаще отмечалась при отрицательном результате ПЦР-исследования на COVID-19. Боли в животе и легкая диарея беспокоили около четверти детей (18 ± 3,2%).

Сравнение сроков выделения вируса из носоглотки показало, что у взрослых контрольные мазки на 10 и 12 сутки лечения достоверно чаще оставались положительными (ОШ = 1,8; ДИ = 1,2–2,8; $\chi = 6,57; p = 0,01$). Почти у всех детей к этому времени РНК SARS-Cov-2 в назофарингеальных мазках не определялась. Возможно, это связано с большим количеством тяжелых форм в виде пневмоний у взрослых, при которых, согласно литературным данным, выделение РНК SARS-Cov-2 происходит дольше [12].

Анализ данных St в настоящем исследовании показал, что наибольшая вирусная нагрузка у взрослых отмечалась на 3–5 день болезни при предварительном диагнозе «ОРВИ» ($\chi^2 = 3,86; p = 0$) и на 4–8 день при предварительном диагнозе «пневмония» ($\chi^2 = 5,36; p = 0,021$). При этом значение St у взрослых пациентов с пневмонией было достоверно ниже (что говорит о высокой вирусной нагрузке) такового при легких формах ($\chi^2 = 36,43; p = 0$). Если при первичном анализе значение St было низким (менее 15), то почти во всех этих случаях контрольный мазок на 10–12 день оставался положительными ($\chi^2 = 6,57; p = 0,01$).

Важно отметить, что анализ данных St у детей не показал аналогичных закономерностей (рис. 2).

У детей значения порогового цикла ПЦР не коррелировали с формой COVID-19. Так, при низких значениях St у 76 ± 6,3% детей наблюдались легкие проявления заболевания. Контрольный мазок у большинства детей с низким St при первичном обследовании становился отрицательным к 10 дню болезни (68 ± 5,4%). При этом у 26 ± 3,8% детей с малосимптомным течением болезни контрольный мазок оставался положительным длительное время (более 15 дней). Можно предположить, что это связано с состоянием местного иммунитета слизистых оболочек верхнего респираторного тракта у детей, особенностями колонизационной активности их микробиоты. Данный вопрос является малоизученным и требует дальнейших научных изысканий.

Заключение

Исследование, проведенное на базе микробиологической лаборатории научно-исследовательского центра Оренбургского государственного медицинского университета показало, что эпидемический процесс новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди взрослых и детей на территории Оренбургского района совпадает с таковым в России.

Обращает на себя внимание, что при сравнении полученных данных в сентябре 2020 года и январе 2021 года у обследованных взрослых, доля положительных ПЦР-результатов не изменилась (14,1 ± 1,0% в обоих месяцах), в то время как у детей количество положительных ПЦР-результатов достоверно увеличилось с 5,0 ± 2,8% до 8,2 ± 2,6% ($\chi^2 = 54,81; p = 0$). Кроме того, хотя в процентном соотношении преобладают взрослые ПЦР-положительные пациенты (14,1 ± 1% против 5,0 ± 2,8% в сентябре и 14,2 ± 1% против 8,2 ± 2,6% в январе), статистический анализ показывает не достоверность этой разницы. Полученные данные доказывают необходимость дальнейшего мониторинга распространенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди детского населения.

Значения St ПЦР, которые у взрослых пациентов с большой вероятностью могут служить показателями тяжести и длительности заболевания, у детей

мало информативны. В современных условиях вирусологической угрозы как никогда необходим обмен опытом и совместная работа врачей-клиницистов и врачей лабораторной диагностики на благо здоровья пациентов.

Литература/References:

1. Дондурей Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.И., Титева А.В., Вишневецкая Т.В., Кондратьев В.А., Грязнова И.А., Березина М.В., Золотова М.А., Волжанин В.М. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга. Журнал инфектологии. 2020; 12 (3):56–63. [Dondurej E.A., Isankina L.N., Afanas'eva O.I., Titeva A.V., Vishnevskaya T.V., Kondrat'ev V.A., Gryaznova I.A., Berezina M.V., Zolotova M.A., Volzhanin V.M. Characteristics of COVID-19 in children: the first experience of working in a hospital in St. Petersburg. Zhurnal infektologii. 2020; 12 (3):56–63. doi:10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63. (In Russ.)].
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Коллектив авторов. Версия 9 (26.10.2020):235. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Kollektiv avtorov. Versiya 9 (26.10.2020):235. (In Russ.)].
3. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология. 2020; 17(2):85–94. [Namazova-Baranova L.S. Coronavirus infection (COVID-19) in Children (Situation on April 2020). Pediatricheskaya farmakologiya. 2020; 17(2):85–94. (In Russ.) doi:10.15690/pf.v17i2.2094].
4. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020; 109(6):1088–1095. doi:10.1111/apa.15270
5. Hong H. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. Pediatr. Neonatol. 2020; 61(2):131–132. doi:10.1016/j.pedneo.2020.03.001
6. Mustafaa N.M. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Virol. 2020; 128:104395. doi:10.1016/j.jcv.2020.104395
7. Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. Pediatr Res. 2020. doi: 10.1038/s41390-020-0881-y.
8. Cristiani L., Mancino E., Matera L., et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Eur Respir J. 2020; 55(4):2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
9. Shen K., Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. World J Pediatr. 2020; 1–3. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
10. Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф., Безрукова Л.А. Коронавирусная инфекция у детей в Омской области. Детские инфекции. 2020; 19(4):30–33. [Belan Yu.B., Gashina E.A., Lobova E.F., Bezrukova L.A. Coronavirus disease in children in the Omsk region. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(4):30–33. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-30-33. (In Russ.)].
11. Xu Y., Li X., Zhu B., et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med. 2020; 26(4):502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
12. Жданов К.В., Козлов К.В., Буланьков Ю.И. Оптимизация диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием полимеразной цепной реакции в крупном многопрофильном стационаре. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020; 70:7–10. [Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Bulan'kov Yu.I. Optimization of the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using polymerase chain reaction in a large multidisciplinary hospital. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj Akademii. 2020; 70:7–10. doi.org/10.17816/bmma50036 (In Russ.)].

Статья поступила 14.04.2021

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

Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни

О. В. ШАМШЕВА¹, Е. О. КОЧЕТОВА¹, И. В. ПОЛЕСКО¹, О. А. МАЙОРОВА², В. В. БЕЛЯКОВА², В. А. КОНЕВ¹

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

²ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, РФ

Большинство исследователей сходятся во мнении о снижении уровня протективных anti-HBs с возрастом после 3-х кратной иммунизации на первом году жизни, что требует введения бустерной дозы минимум через 5–7 лет после законченной вакцинации. Необходимо продолжать наблюдение за вакцинированными против гепатита В на первом году жизни, в т.ч. из групп профессионального риска. Цель: оценить частоту и уровень анти-HBs через 18 и более лет после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни и определить группы риска, нуждающиеся в ревакцинации.

Результаты. Из 116 студентов-доноров г. Москвы через 18–22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме, проведенной на первом году жизни, в 42,3% случаев титр специфических антител определялся ниже протективного уровня (< 10 мМЕ/мл). При этом среди студентов-медиков доля серонегативных лиц была выше (52,8%). Из 116 студентов-доноров в 38,8% случаев титр протективных антител определялся в низких (10–100 мМЕ/мл) и лишь у 13,8% — в высоких (100–1000 мМЕ/мл) и у 5,2% — очень высоких (> 1000 мМЕ/мл) значениях. Маркеры инфицирования ДНК HBV, HBsAg и anti-HBcor не были обнаружены ни в одном случае. Студенты-медики в первую очередь нуждаются в ревакцинации против гепатита В без предварительного исследования исходных титров специфических антител.

Ключевые слова: вакцинация, гепатит В, группы риска, студенты-доноры

Characteristics of post-vaccination immunity in students vaccinated against hepatitis B in the first year of life

O. V. Shamsheva¹, E. O. Kochetova¹, I. V. Polesko¹, O. A. Mayorova², V. V. Belyakova², V. A. Konev¹

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

²O. K. Gavrilov Blood Center, Russian Federation, Moscow

Most researchers agree that the level of protective anti-HBs decreases with age after 3-fold immunization in the first year of life, which requires the introduction of a booster dose at least 5–7 years after the completed vaccination. It is necessary to continue monitoring those vaccinated against hepatitis B in the first year of life, including those from occupational risk groups.

Objective: to assess the frequency and level of anti-HBs 18 or more years after the completed course of vaccination against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life and to identify risk groups that need revaccination.

Of 116 donor students in Moscow, 18–22 years after the completed course of vaccination against hepatitis B according to the standard scheme carried out in the first year of life, in 42.3% of cases, the titer of specific antibodies was determined below the protective level (< 10 mME/ml). At the same time, the share of seronegative individuals among medical students was higher (52.8%). Of 116 donor students, in 38.8% of cases, the titer of protective antibodies was determined in low (10–100 mME/ml) and only in 13.8% — in high (100–1000 mME/ml) and in 5.2% — very high (> 1000 mME/ml) values. Markers of DNA HBV, HBsAg, and anti-HBcor were not detected in any cases. Medical students primarily need a revaccination against hepatitis B without a preliminary study of the initial titers of specific antibodies.

Keywords: vaccination, hepatitis B, risk groups, donor students

Для цитирования: О. В. Шамшева, Е. О. Кочетова, И. В. Полеско, О. А. Майорова, В. В. Белякова, В. А. Конев. Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни. Детские инфекции. 2021; 20(3):29–32. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-29-32

For citation: O. V. Shamsheva, E. O. Kochetova, I. V. Polesko, O. A. Mayorova, V. V. Belyakova, V. A. Konev. Characteristics of post-vaccination immunity in students vaccinated against hepatitis B in the first year of life. *Detkie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3):29–32. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-29-32

Информация об авторах:

Шамшева Ольга Васильевна (Olga Shamsheva, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Кочетова Екатерина Олеговна (Ekaterina Kochetova), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ekaterina.v1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1657-6429>

Полеско Ирина Васильевна (Irina Polesko, MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; irinapolesko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6041-717X>

Майорова Ольга Андреевна (Olga Mayorova, MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Табакина, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, главный врач ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, Россия; olgatmai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8589-7122>

Белякова Вера Владимировна (Vera Belyakova, PhD, Associate Professor), к.б.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии имени академика И.А. Кассирского и А.И. Воробьева, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, зав. Централизованной клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ», Москва, Россия; BelyakovaVV@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8954-1281>

Конев Владимир Александрович (Vladimir Konev, PhD, Associate Professor), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, Российский

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; Россия; kolev60@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-1566-1771>

Массовая вакцинация против гепатита В (ГВ), проводимая регулярно в общемировом масштабе, стала одним из крупнейших достижений в области здравоохранения и способствовала снижению числа случаев заражения вирусом гепатита В (ВГВ), в первую очередь среди детей. К концу 2019 г. трехкратная вакцинация против гепатита В детей на первом году жизни была введена в национальные календари профилактических прививок 189 стран, из них 109 стран проводят иммунизацию новорожденных в течение первых 24 часов жизни. Однако эти показатели являются неоднородными и, если охват прививками против гепатита В в Регионе ВОЗ Западной части Тихого океана составляет 84%, то в Африканском регионе ВОЗ — лишь 6% [1]. Тем не менее, в результате проводимой планомерной политики ВОЗ в рамках Целей в области устойчивого развития была решена главная задача — уменьшить с 5% до 1% долю детей в возрасте до пяти лет, страдающих хроническим гепатитом В.

Однако, если проблема хронического гепатита В среди детей успешно решается, то среди взрослого населения вирусный гепатит В остается серьезной проблемой общественного здравоохранения [1]. Так, согласно последним данным, представленным в «Глобальном докладе ВОЗ о гепатите 2020 г.», предположительно 325 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В или С и 900 000 тысяч человек ежегодно умирают от вирусного гепатита В. О своем серологическом статусе знают лишь 10% инфицированных гепатитом В и 19% инфицированных гепатитом С лиц.

Студенты медицинских ВУЗов, врачи-ординаторы, медицинские работники подвергаются риску заражения гепатитом В. По оценкам ВОЗ, около 59 миллионов медицинских работников ежедневно подвергаются многочисленным профессиональным рискам, наиболее распространенными из которых являются контакт с инфицированными пациентами и/или биологическими средами, включая жидкости организма, загрязненные медицинские инструменты и оборудование, поверхности окружающей среды или воздух. В России в течение последнего десятилетия наблюдается ежегодное снижение роста заболеваемости острым ГВ: 1271, 993, 839, 516 случаев в 2017, 2018, 2019, 2020 годах соответственно. В 2020 году всего 5 детей в возрасте до 17 лет заболели острым ГВ [2]. Данный факт связан не только с применением вакцины против гепатита В и включением ее в национальный календарь прививок, но и с огромными достижениями в усовершенствовании лабораторных методов выявления вирусных маркеров (прежде всего ДНК ВГВ и HBsAg) в донорской крови. Однако, несмотря на достигнутые успехи, ежегодно регистрируются впервые установленные случаи хронического вирусного гепатита В: 14 073, 13 615, 12 762, 6 374 случаев в 2017, 2018, 2019, 2020 гг. соответственно.

Известно, что полный курс вакцинации против ГВ вызывает повышение уровня защитных антител более, чем

у 95% младенцев, детей и молодых людей. Наличие анти-HBsAg-специфической памяти после вакцинации против ГВ на популяционном уровне подтверждается рядом эпидемиологических исследований, показывающих отсутствие заболеваний у вакцинированных групп, появление высоких титров анти-HBs после трехкратной вакцинации по стандартной схеме, что по данным некоторых зарубежных авторов, не требует введения бустерной дозы [3]. Однако, по заключению других исследователей, иммунологическая память может обеспечивать защиту организма от ГВ от 10—12 до 18 лет [4]. Это утверждение относится только к тем вакцинированным, у которых уровень анти-HBs составил более 100 МЕ/л после проведения вакцинации по стандартной схеме (0—1—6 мес.). Шилова И.В. с соавт. указывает на влияние возраста на титры антител, формируемых после вакцинации. Выявлено, что высокие титры антител (более 100 мМЕ/мл) чаще наблюдались у детей в первые 3 года после вакцинации (68,2%). С течением времени протективные уровни антител снижались и через 5 лет сохранялись у 84,5% пациентов. Данное исследование выявило необходимость проведения ревакцинации, по мнению авторов, через 5 лет после законченного курса вакцинации на первом году жизни [5]. Из 1167 привитых против ГВ на первом году жизни по стандартной схеме детей и подростков республики Саха (Якутия), защитный титр антител имели всего 656 детей и подростков, что составило 56,2% [6].

Исследование показателей специфического иммунного ответа у 520 студентов медицинского университета, проведенное в Италии, выявило, что через 20 лет после законченного курса иммунизации на первом году жизни титр анти-HBs ниже протективного уровня (< 10 мМЕ/мл) наблюдался в 68,3% случаев, в то время как у вакцинированных в подростковом возрасте — только в 31% случаев. Частично это объясняется незрелостью иммунной системы на момент первичной вакцинации в младенчестве, а также более низкой дозой неонатальной вакцины [7]. Тем не менее, через месяц после введения бустерной дозы защитный уровень анти-HBs составил 94,1% и 92,3% соответственно. Данное исследование подтверждает, что первичная вакцинация против гепатита В в подростковом возрасте может определять более высокую долгосрочную персистенцию титров анти-HBs ≥ 10 мМЕ/мл, а также тот факт, что бустеризация может повышать уровень анти-HBs в течение относительно короткого периода, в том числе у лиц, которые были вакцинированы в младенчестве. Аналогичные результаты получены А. Stefaniet al [8]. После бустеризации доля лиц, у которых был анамнестический ответ, оказалась выше у тех, кто был вакцинирован в подростковом возрасте, а не в младенчестве (94,1% против 77,8%). Авторы делают вывод о том, что лица с повышенным риском инфицирования вирусом ГВ должны находиться под наблюдением и им необходимо вводить бустерную дозу, если титр анти-HBs снижается < 10 мМЕ/мл. В то же время полное отсутствие заболевания острым гепатитом В в течение 20 и более лет у вакцинированных лиц свидетельствует о том,

что у них сохраняется клеточная иммунная память, даже при отсутствии протективного уровня антител [9].

По результатам исследования, проведенном в Саудовской Аравии, 51% студентов-медиков в возрасте 22–23 лет, вакцинированные на первом году жизни, были подвержены риску заражения ВГВ, так как уровень анти-НВs был <10 мМЕ/мл. Уровень анти-НВs был выше у женщин, чем у студентов-мужчин ($P < 0,001$). Кроме того, студентки показали более сильный гуморальный иммунный ответ на бустерную вакцину, чем студенты мужского пола ($P < 0,001$). Результаты также показали сильную корреляцию между уровнями анти-НВs до и после бустеризации в группе с предшествующими титрами антител ≥ 10 мМЕ/мл ($r^2 = 0,52$, $P < 0,001$), но не в группе < 10 мМЕ/мл ($r^2 = 0,003$, $P = 0,53$) [10].

Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении о снижении уровня протективных антител с возрастом, что требует введения бустерной дозы минимум через 5–7 лет после законченной вакцинации. Необходимо продолжать наблюдения за вакцинированными против гепатита В на первом году жизни, в т.ч. из групп профессионального риска.

Цель настоящего исследования: оценить частоту и уровень анти-НВs через 18 и более лет после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни и определить группы риска, нуждающиеся в ревакцинации.

Материалы и методы исследования

Было проведено исследование напряженности поствакцинального иммунитета среди 116 студентов-доноров разных вузов г. Москвы 1998–2002 года рождения (18–22 года), вакцинированных против гепатита В по стандартной схеме (0–1–6 мес.) на первом году жизни, с отсутствием ревакцинации против гепатита В. Мужчин и женщин было 52 и 64 соответственно. Письменное информированное согласие было получено от всех испытуемых. Из них 59 (50,9%) человек были здоровы, 57 (49,1%) человек имели хронические заболевания, в т.ч. заболевания ЛОР-органов (6), миопию (51), заболевания мочевыделительной системы (3), заболевания желудочно-кишечного тракта (2), аллергические заболевания (11). Проводились оперативные вмешательства, в т.ч. аппендэктомия (3), коррекция зрения (1), ринопластика (2), аденоидэктомия (3), тонзилэктомия (1), гинекологические операции (2), операции костно-мышечной системы (4), а также пирсинг (7) и татуировки (3).

Для каждого студента-донора заполнялась стандартизированная медицинская карта, включающая социально-демографические факторы (возраст, пол, страна происхождения), клиническую информацию (болезни родственников и личные отдаленные и ближайшие патологии), а также предыдущую вакцинацию против ГВ. Кроме того, каждому студенту был проведен медицинский осмотр и забор крови.

Вакцинация против гепатита В проводилась на первом году жизни генно-инженерными вакцинами, содержащими очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В — НВsAg, полученный с помощью тех-

Таблица 1. Показатели специфического иммунитета у студентов-доноров через 18–22 года после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни ($n = 116$)

Table 1. Indicators of specific immunity in donor students 18–22 years after 3-fold immunization against hepatitis B according to the standard scheme in the first year of life ($n = 116$)

Уровни Anti-HBs антител (мМЕ/мл)	n	%
> 10, в т.ч.:	67	57,7
100–1000	16	13,8
10–100	45	38,8
Более 1000	6	5,2
< 10	49	42,3
Всего	116	100

нологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на алюминия гидроксиде. Антиген продуцируется культурой дрожжевых клеток, полученных методом генной инженерии и имеющих ген, кодирующий основной поверхностный антиген вируса гепатита В (ВГВ). Синтезируемый дрожжами НВsAg подвергается очистке от дрожжевых белков.

В лаборатории Центра крови имени О.К. Гаврилова в образцах крови студентов определяли серологические маркеры ВГВ: анти-НВsог и уровень анти-НВs методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе ARCHITECT. Кроме того, в плазме крови молекулярно-биологическими методами (ПЦР или ТМА) тестировали ДНК ВГВ.

Результаты и их обсуждение

Из 116 студентов-доноров, доля студентов медицинских ВУЗов оставила 53 (45,7%), студентов немедицинских ВУЗов — 63 (54,3%) человека. Мужчин и женщин было 52 и 64 человека соответственно. Письменное информированное согласие получено от всех испытуемых. Показатели специфического иммунитета у студентов-доноров через 18–22 года после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы, через 18 и более лет 49 из 116 студентов имели титр ниже протективных значений (<10 мМЕ/мл), что составило 42,3%. У остальных студентов (67/57,7%) титр антител определялся в протективных значениях, в т.ч. доля лиц с низкой концентрацией антител (10–100 мМЕ/мл) составила 45/38,8%, с высокой (100–1000 мМЕ/мл) — 16/13,8% и очень высокой (>1000 мМЕ/мл) — 6/5,2%. Маркеры инфицирования ДНК ВГВ, НВsAg и анти-НВsог не обнаружены ни в одном случае.

Из 116 студентов нами была выделена группа студентов медицинских ВУЗов — 53 человека. Показатели специфического иммунитета у студентов-медиков через 18–22 года после 3-кратной иммунизации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, более половины студентов-медиков (28/52,8%) имели титр специфических антител ниже

Таблица 2. Показатели специфического иммунитета у студентов-медиков через 18–22 года после 3-кратной иммунизации против гепатита В на первом году жизни (n = 53)

Table 2. Indicators of specific immunity in medical students 18–22 years after 3-fold immunization against hepatitis B in the first year of life (n = 53)

Уровни Anti-HBs антител (мМЕ/мл)	n	%
> 10, в т.ч.:	25	47,2%
10–100	18	33,9
100–1000	6	11,3
Более 1000	1	2,0
Менее 10	28	52,8
Всего	53	100

протективного уровня (<10 мМЕ/мл) и лишь у 25/47,2% титр определялся в протективных значениях (>10 мМЕ/мл). Доля лиц с низкой концентрацией антител (10–100 мМЕ/мл) составила 18/33,9%, с высокой (100–1000 мМЕ/мл) – 6/11,3%, и очень высокой (1000 мМЕ/мл) – 1/2% студент.

Таким образом, наши исследования показали, что через 18–22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме, проведенной на первом году жизни, у 42,3% студентов-доноров титр специфических антител определялся ниже протективного уровня (<10 мМЕ/л). При этом среди студентов-медиков доля серонегативных лиц была выше (52,8%). Из 116 студентов-доноров в 38,8% случаев титр протективных антител определялся в низких (10–100 мМЕ/мл) и лишь у 13,8% – в высоких (100–1000 мМЕ/мл) и у 5,2% – очень высоких (>1000 мМЕ/мл) значениях. Маркеры инфицирования ДНК ВГВ, HBsAg и анти-HBcIgG не были обнаружены ни в одном случае.

Остается открытым вопрос о необходимости и сроках проведения ревакцинации. Данный вопрос по-прежнему является дискуссионным, считается, что решение о введении бустерной дозы основывается на теоретической возможности инфицирования ВГВ и развития заболевания на фоне снижения протективного уровня антител <10 мМЕ/мл. Кроме того, остается открытым вопрос о коллективном проведении вакцинации или индивидуальном подходе к бустеризации. Несомненно, что для студентов-медиков предпочтительным является первый вариант при поступлении в медицинский ВУЗ. Тот факт, что среди студентов-медиков через 18–22 года после законченного курса вакцинации на первом году жизни более половины оказались серонегативными, говорит о необходимости проведения им ревакцинации без предварительного исследования исходных титров антител.

Выводы

■ Через 18–22 года после законченного курса вакцинации против гепатита В по стандартной схеме на первом году жизни 42,3% студентов теряют специфические антитела (<10 мМЕ/мл). Среди студентов-медиков доля серонегативных была выше и составила 52,8%.

■ Из числа серопозитивных студентов-доноров доля лиц с низкой концентрацией антител (10–100 мМЕ/мл) составила 38,8%, высокой (100–1000 мМЕ/мл) – 13,8%, и очень высокой (>1000 мМЕ/мл) – 5,2%.

■ Студенты-медики в первую очередь нуждаются в ревакцинации против гепатита В без предварительного исследования исходных титров специфических антител.

Литература/References:

1. Информационный бюллетень ВОЗ. Гепатит В. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> [Дата обращения 19.07.2021]
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2018 г. в РФ. Детские инфекции, 2019; 18(1):5. [Information on infectious and parasitic diseases for January–December 2018 in the Russian Federation. *Detskii Infektsii=Children's Infections*, 2019; 18(1):5. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1>
3. Pierre Van Damme. Persistence of HBsAg Hepatitis B vaccines. WHO position paper. *J Viral Hepat.*, July 2017/7 JULY 2017. 92th YEAR/No 27, 2017; 92:369–392.
4. Гражданцева А.А. и др. Изучение показателей иммунитета при вакцинации против гепатита В. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2008; 5(42). [Grazhdantseva A.A. et al. Study of immunity indicators during vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2008; 5 (42). (In Russ.)]
5. Шилова И.В., Л.Г. Горячева, С.М. Харит, А.С. Драп. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок. Детские инфекции, 2017; 16(4):49–51. [Shilova I.V., L.G. Goryacheva, S.M. Harit, A.S. Drap. Evaluation of the long-term effectiveness of immunization against hepatitis B within the National Vaccination Calendar. *Detskii Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(4):49–51. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-49-51>
6. Дмитриева Т.Г., Острелина А.О. Изучение напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей и подростков республики Саха (Якутия). Детская медицина Северо-запада, 2018; 7(1):106. [Dmitrieva T.G., Ostrelina A.O. Study of the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B in children and adolescents of the Republic of Sakha (Yakutia). *Children's Medicine of the North-West*, 2018; 7(1):106. (In Russ.)]
7. Maria G. Verso, C. Costantino, F. Vitale, E. Amodio /Immunization against Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) in a Cohort of Nursing Students Two Decades after Vaccination: Surprising Feedback. *Journal List Vaccines* (Basel); 2020 Mar. 8(1).
8. Stefanati A., N. Bolognesi, F. Sandri. Long-term persistency of hepatitis B immunity: an observational cross-sectional study on medical students and resident doctors. *JPREVMEHYG*, 2019; 60: E184–E190.
9. Luca Coppeta, Andrea Pompei. Persistence of Immunity for Hepatitis B Virus among Healthcare Workers and Italian Medical Students 20 Years after Vaccination. *Int. J. Environ. Res. PublicHealth*, 2019; 16:1515.
10. Mahallawi W. Persistence of hepatitis B surface antibody and immune memory to hepatitis B vaccine among medical college students in Madinah. *AnnSaudiMed* 2018; 38(6): 413–419. DOI: 10.5144/0256-4947.2018.413.

Статья поступила 23.08.2021

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

Результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами: проспективное исследование

О. Г. КИМИРЛОВА, Г. А. ХАРЧЕНКО

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

В инфекционной патологии у детей грудного возраста стафилококковая инфекция занимает ведущее место, характеризуется быстрым развитием интоксикации, гнойно-деструктивного процесса с возможностью генерализации инфекции, влияющей на течение и исход заболевания.

Цель исследования — изучить результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита, у детей грудного возраста, с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами.

Методы исследования. Анализировали частоту элиминации стафилококка, продолжительность основных симптомов (лихорадка, диарея, токсикоз с эксикозом) в результате лечения первичного стафилококкового энтероколита (подтвержденного лабораторно) у детей в возрасте от 1 до 12 мес., получавших в стационарных условиях антибактериальные препараты (нифуроксазид, азитромицин) или их комбинацию с бактериофагами (стафилококковый, пиобактериофаг). Период учета данных — с января 2017 по декабрь 2020 г.

Результаты исследования. Результаты лечения стафилококкового энтероколита изучены в 4 группах: монотерапия нифуроксазидом ($n = 39$) или азитромицином ($n = 40$), комбинация нифуроксазида+стафилококковый бактериофаг ($n = 41$) или азитромицин + пиобактериофаг ($n = 38$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям болезни. Элиминация стафилококка на 10–12-е сут. лечения при монотерапии антибактериальными препаратами достигалась у 31–35%, при их комбинации с бактериофагами — у 51–64% пациентов на каждой комбинации ($df = 3$, $p < 0,05$). На фоне комбинированной терапии симптомы заболевания (диарея, рвота) купировались в 1,4 раза быстрее; число пациентов с лактазной недостаточностью и дисбиозом кишечника снижалось в 1,7–2 раза, при монотерапии антибактериальными препаратами — в 1,3–1,4 раза ($df = 3$, $p < 0,05$).

Заключение. Лечение первичного стафилококкового энтероколита у детей, включающее антибактериальные препараты и бактериофаги, более эффективно, чем монотерапия антибактериальными препаратами.

Ключевые слова: дети грудного возраста, стафилококковый энтероколит, лечение, нифуроксазид, азитромицин, бактериофаги

Results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis in infants with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages: a prospective study

O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko

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

In infectious pathology in infants, staphylococcal infection occupies a leading place, is characterized by the rapid development of intoxication, a purulent-destructive process with the possibility of generalization of infection, affecting the course and outcome of the disease.

The aim of the study was to study the results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis, in infants, with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages.

Research methods. The frequency of elimination of staphylococcus, the duration of the main symptoms (fever, diarrhea, toxicosis with exicosis) as a result of treatment of primary staphylococcal enterocolitis (confirmed by laboratory) were analyzed in children aged from 1 to 12 months who received inpatient antibacterial drugs (nifuroxazide, azithromycin) or their combination with bacteriophages (staphylococcal, pyobacteriophage). The data accounting period is from January 2017 to December 2020.

The results of the study. The results of treatment of staphylococcal enterocolitis were studied in 4 groups: monotherapy with nifuroxazide ($n = 39$) or azithromycin ($n = 40$), a combination of nifuroxazide+staphylococcal bacteriophage ($n = 41$) or azithromycin + piobacteriophage ($n = 38$). The groups were comparable by gender, age, and clinical manifestations of the disease. Elimination of staphylococcus on the 10th–12th day, treatment with monotherapy with antibacterial drugs was achieved in 31–35%, with their combination with bacteriophages — in 51–64% of patients in each combination ($df = 3$, $p < 0.05$). Against the background of combined therapy, the symptoms of the disease (diarrhea, vomiting) were stopped 1.2 times faster; the number of patients with lactase deficiency and intestinal dysbiosis decreased by 1.7–2 times, with monotherapy with antibacterial drugs by 1.3–1.4 times ($df = 3$, $p < 0.05$).

Conclusion. Treatment of primary staphylococcal enterocolitis in children, including antibacterial drugs and bacteriophages, is more effective than monotherapy with antibacterial drugs.

Keywords: children, staphylococcal enterocolitis, treatment, nifuroxazide, azithromycin, bacteriophages

Для цитирования: О. Г. Кимирилова, Г. А. Харченко. Результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами: проспективное исследование. Детские инфекции. 2021; 20(3):33–38. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-33-38

For citation: O. G. Kimirilova, G. A. Kharchenko. Results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis in infants with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages: a prospective study. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):33–38. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-33-38

Информация об авторах:

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

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

Стафилококковая инфекция занимает ведущее место в инфекционной патологии у детей грудного возраста. Важнейшим патогеном этой группы заболеваний является золотистый стафилококк (*St. aureus*), обладающий в настоящее время полирезистентностью к антибактериальным препаратам [1, 2, 3]. В составе кишечной микрофлоры *St. aureus* определяется у 46% здоровых детей [4]. Клинические варианты стафилококковой инфекции у детей грудного возраста разнообразны (омфалит, пемфигус, везикулопустулез, энтериты, энтероколиты, сепсис и др.) [5]. Стафилококковые энтериты и энтероколиты патогенетически подразделяются на 3 вида: первичные, возникающие при попадании возбудителя через рот, с развитием воспалительного процесса в тонком и толстом кишечнике; вторичный — при гематогенном попадании возбудителя в кишечник, с развитием в толстой кишке язвенно-некротического процесса; вторичные — как следствие дисбактериоза кишечника и активации размножения стафилококка, находящегося в кишечнике в норме [6, 7].

Первичный энтерит и энтероколит стафилококковой этиологии чаще встречается у детей в возрасте до 6 месяцев. Заболевание может начинаться остро или постепенно, с вовлечением в воспалительный процесс тонкого и толстого кишечника, в следствие чего присоединяется диарея (энтерит, энтероколит). Без адекватной терапии болезнь прогрессирует и может сопровождаться явлениями токсикоза и дегидратации [5, 6, 7].

По результатам исследований [8, 9, 10] комбинация антибактериальных препаратов с пробиотиками, энтеросорбентами, способствует сокращению продолжительности основных симптомов ОКИ у детей (лихорадка, диарея и др.). В отличие от пробиотиков, обладающих антагонистическим действием в отношении к патогенной флоре, бактериофаг, попадая в очаг воспаления и адсорбируясь на бактериальной клетке приводит к ее гибели, способствует активации фагоцитоза и нейтрофилов, что препятствует прогрессированию воспалительного процесса [11, 12, 13].

Цель исследования: изучить результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов или их комбинации с бактериофагами.

Материалы и методы исследования

В исследовании проанализированы результаты лечения 158 детей, в возрасте от 1 до 12 месяцев, со стафилококковым энтероколитом средней степени тяжести, подтвержденным результатами бактериологического исследования (*S. aureus* в концентрации 10^6 и более в 1 г кала), получавших лечение (антибактериальные препараты или их комбинацию с бактериофагами)

в стационарных условиях ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги» (Астрахань). Основанием для постановки диагноза первичный стафилококковый энтероколит являлись: клинко-эпидемиологические критерии, предложенные Г. А. Тимофеевой и Л. А. Антиповой [6] и результаты бактериологического исследования: многократное выделение *S. aureus*, в концентрации 10^6 и более в 1 г кала, при исключении других энтеробактерий (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии, протей и др.) и вирусной этиологии заболевания. Период учета данных — с января 2017 по декабрь 2020 г. В исследование не включались пациенты с микст-инфекцией (вирусной или бактериальной этиологии).

По результатам анализа проводимого лечения были сформированы 4 группы:

1-я группа ($n = 39$): пациенты получали нифуроксазид из расчета 15 мг/кг массы тела 2 раза/сут. в течение 7–10 сут.;

2-я группа ($n = 41$): нифуроксазид + стафилококковый бактериофаг «бактериофаг 1» за 1 ч до еды: в возрасте до 6 мес. по 5 мл, от 6 до 12 мес. по 10 мл 3 раза/сут., в течение 7–10 сут.;

3-я группа ($n = 40$): азитромицин, во время или после еды: из расчета 10 мг/кг/сут. в течение 7–10 сут.;

4-я группа ($n = 38$): азитромицин + пиобактериофаг «бактериофаг 2» детям в возрасте до 6 мес. по 0,5 мл, от 6 до 12 мес. по 10 мл за 1 час до еды 3 раза/сут. в течение 7–10 сут.

Выбор препаратов (нифуроксазид и азитромицин) основывался на результатах антибиотикограммы при бактериальных кишечных инфекциях у детей, регистрируемых в регионе, чувствительности выделенного штамма стафилококка к антибиотикам, а фагов — к бактериофагу (стафилококковый, пиобактериофаг), с учетом рекомендуемых подходов к лечению кишечных инфекций в современных условиях [8, 9, 12, 31].

Стафилококковый бактериофаг (бактериофаг 1). Содержит в своем составе очищенный фильтрат фаголизатов бактерий рода *Staphylococcus*, вызывающих лизис бактерий.

Пиобактериофаг (бактериофаг 2) поливалентный, очищенный. Содержит в своем составе смесь стерильных фильтратов стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелл, синегнойной палочки и кишечных палочек, вызывающих лизис этих бактерий.

Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям болезни (лихорадка, диарея, лактазная недостаточность и дисбиоз кишечника).

Исходы исследования: количество больных, у которых после окончания лечения была достигнута элимина-

ция *S. aureus* по результатам бактериологического исследования кала (на 10–12-е сут.); продолжительность основных симптомов стафилококкового энтероколита (лихорадки, диареи, токсикоза с эксикозом), частота дисбиоза кишечника и лактазной недостаточности после окончания лечения, сравнивали в группах детей, получавших антибактериальные препараты (нифуроксазид или азитромицин) или их комбинации с бактериофагами 1 и 2.

Наличие дисбиоза кишечника определяли по результатам исследования кала на микробный пейзаж (критерии: снижение количества бифидо- и/или лактобактерий $<10^6$ КОЕ/г фекалий, повышение количества условно-патогенных бактерий 10^5 КОЕ/г), лактазной недостаточности — по содержанию углеводов в кале (во всех случаях по данным пробы Бенедикта при уровне углеводов $>0,5$ мг% [14]) и/или pH кала 5,5.

У всех пациентов имелось подписанное родителями или законным представителем ребенка информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку данных и их использование в научных целях.

Анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены с указанием среднего арифметического значения $\pm$ значение стандартного отклонения. Сравнение количественных показателей в 4 группах исследования (монотерапия нифуроксазидом, азитромицином), комбинация нифуроксазида со стафилококковым бактериофагом 1; комбинация азитромицина с пиобактериофагом 2) выполнено с применением дисперсионного анализа ANOVA, качественных показателей — с помощью критерия χ^2 -квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Заключение Этического комитета на проведение исследования не запрашивалось.

Результаты и их обсуждение

В возрастной структуре больных, вошедших в исследование, преобладали дети первых 6 месяцев жизни — 104 (66%, табл. 1).

У 88 (56%) детей имелся отягощенный преморбидный фон (недоношенность, ранее перенесенные омфалит, гнойный конъюнктивит, ОКИ и др.) На грудном вскармливании находилось только 32 (20%) ребенка. Госпитализированы в течение 48 часов от начала заболевания — 140 (89%) пациентов. Клиника заболевания отличалась большим полиморфизмом и протекала по типу энтерита у 10 (6%), энтероколита — у 89 (56%), гастроэнтероколита — у 37 (23%), колита — у 8 (5%), гемоколита — у 14 (9%) больных от общего числа больных.

Элиминация стафилококка на 10–12 сут. лечения при комбинированной терапии (нифуроксазид + «бактериофаг 1» или азитромицин + «бактериофаг 2») достигнута у 21 (51%) и 24 (64%) пациентов, при монотерапии (нифуроксазид или азитромицин) — у 12 (31%) и 14 (35%) соответственно ($df = 3$, $p < 0,05$).

Эффективности элиминации стафилококка наблюдалась быстрее при лечении азитромицином и его комбинацией с бактериофагом 2 (табл. 2).

Продолжительность симптомов стафилококкового энтероколита у детей (лихорадки, диареи), у получавших комбинированную терапию, была в 1,2–1,4 раза меньше, чем в группе детей, получавших только антибактериальные препараты (табл. 2). В результате комбинированной терапии к 10–12 сут от начала лечения также произошло существенное (в 1,7–2 раза) снижение числа больных с лактазной недостаточностью, при монотерапии антибактериальными препаратами — в 1,3–1,4 раза ($df = 3$, $p < 0,05$). К 10–12 сут. от начала лечения доля пациентов с дисбиозом кишечника, получавших комбинированную терапию, уменьшилась в 1,4–1,8 раза, а при монотерапии — в 1,3 раза ($df = 3$, $p < 0,05$).

Вопросы лечения бактериальных ОКИ у детей сохраняют свою актуальность до настоящего времени в связи с широким распространением этой патологии, увеличением числа тяжелых форм, развитием резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам, увеличением побочных эффектов (развитие антибиотико-ассоциированных диарей) [1, 2, 15]. Назначение

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп детей, получавших лечение по поводу стафилококкового энтероколита ($n = 158$)
Table 1. Comparative characteristics of groups of children treated for staphylococcal enterocolitis ($n = 158$)

Показатели	Группы				P
	1-я, $n = 39$	2-я, $n = 41$	3-я, $n = 40$	4-я, $n = 38$	
Пол (мальчики), абс. (%)	21 (54)	23 (56)	21 (52)	22 (58)	0,898
Возраст, месяцев	$6,9 \pm 1,9$	$6,5 \pm 2,1$	$6,7 \pm 1,8$	$5,9 \pm 2,2$	0,900
Девочки абс., %	18 (46)	18 (44)	19 (48)	16 (42)	0,832
Возраст, месяцы	$6,7 \pm 1,8$	$6,9 \pm 1,7$	$6,5 \pm 2,1$	$6,1 \pm 1,9$	0,896

1-я группа — пациенты, получавшие нифуроксазид; 2-я группа — нифуроксазид + бактериофаг 1; 3-я группа — азитромицин; 4-я группа — азитромицин + бактериофаг 2

Таблица 2. Оценка клинико-лабораторной эффективности лечения стафилококкового энтероколита у детей антибактериальными препаратами (нифураксид, азитромицин) и их комбинацией с бактериофагами

Table 2. Evaluation of the clinical and laboratory effectiveness of treatment of staphylococcal enterocolitis in children with antibacterial drugs (nifuroxazide, azithromycin) and their combination with bacteriophages

Показатели	Группы				p
	1-я, n = 39	2-я, n = 41	3-я, n = 40	4-я, n = 38	
Продолжительность лихорадки*, сут.	5,1 ± 1,4	4,1 ± 1,2	4,7 ± 0,3	3,8 ± 0,6	0,850
Продолжительность диареи*, сут.	4,9 ± 0,7	3,4 ± 0,6	5,1 ± 0,5	3,3 ± 0,8	0,800
Лактазная недостаточность (исходно), абс. (%)	25 (64)	22 (54)	24 (60)	24 (63)	0,820
Лактазная недостаточность (на 10–12-е сут), абс. (%)	18 (46)	13 (32)	17 (42)	12 (31)	0,05
Дисбиоз кишечника (исходно), абс. (%)	28 (72)	26 (63)	26 (65)	26 (68)	0,965
Дисбиоз кишечника (на 10–12-е сут), абс. (%)	22 (56)	17 (41)	20 (50)	14 (37)	0,05
Элиминация стафилококка*, сут. у количества больных (в %)	11,6 ± 2,1 12 (31)	10,5 ± 1,9 21 (51)	10,1 ± 1,2 14 (35)	8,5 ± 1,4 24 (64)	0,985 0,05

* — период времени от начала лечения до купирования симптомов на фоне проводимой терапии;

1-я группа — пациенты, получавшие нифураксид; 2-я группа — нифураксид + бактериофаг 1; 3-я группа — азитромицин; 4-я группа — азитромицин + бактериофаг 2

ние антибиотиков при бактериальных ОКИ предполагает воздействие на возбудитель. При адекватной антибактериальной быстрее купируются основные симптомы заболевания (интоксикация, диарея), уменьшаются продолжительность и частота осложнений [8, 16]. В то же время антибиотики, вызывая гибель микроорганизма, способствуют высвобождению эндотоксина, что может приводить к развитию гемолитико-уремического синдрома, пролонгации бактериовыделения вследствие нарушений нормальной флоры кишечника и иммуносупрессивного действия [13, 17]. При всем многообразии рекомендуемых схем лечения ОКИ у детей [18, 19, 20, 21], их отличия друг от друга заключаются в назначении различных доз препаратов, продолжительности курса, вариативности комбинаций между собой и оценках эффективности лечения.

За последнее десятилетие значительно сократился перечень показаний для назначения антибиотиков при лечении ОКИ у детей. Согласно рекомендациям ВОЗ, антимикробная терапия при инфекционных диареях показана только при следующих нозологических формах: холере, брюшном тифе, шигеллезе и амебиазе [22]. Отечественными показаниями к назначению антимикробной терапии у детей с острыми кишечными инфекциями являются: развитие (угроза развития) генерализованных форм (тифоподобных, септических) заболеваний; тяжелые формы инвазивных диарей, а также среднетяжелые формы инвазивных ОКИ у детей до 2-х лет или из группы риска; появление крови в стуле, как проявление геморрагического колита независимо от тяжести течения заболевания; в случаях легкого течения болезни у детей первого года, находящихся в «группе риска», а также при явлениях гемоколита [23, 24].

В последние годы при лечении бактериальных ОКИ, вызванных УПЭ у детей предпочтение отдают кишечным антисептикам (нифураксид, нифурател). Их преимуществом по сравнению с системными антибиотиками являются: возможность непосредственного воздействия на бактериальный агент при низком риске развития резистентности штаммов; отсутствие негативного влияния на нормальную микрофлору кишечника; малая частота развития системных побочных реакций, что установлено в исследованиях [25, 26, 27]. Однако при тяжелых и генерализованных формах кишечных инфекции данная группа препаратов неэффективна и показано использование антибиотиков системного действия (цефалоспоринов) [28]. Известно, что бактериофаги являются эффективным антибактериальным средством при лечении ОКИ. В исследовании Л. Н. Милутиной, Н. В. Воротынцева (1993 г.) [29] установлена более высокая эффективность лечения легких и среднетяжелых форм ОКИ у детей фагами по сравнению с антибиотиками. Преимуществами и отличием бактериофагов по сравнению с антибактериальными препаратами, эубиотиками, является их постоянная адаптация к циркулирующим возбудителям, что обеспечивает их эффективность при лечении ОКИ. Попадая в очаг воспаления, бактериофаги активизируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, и не оказывают супрессивного воздействия на нормальную флору кишечника [12, 30, 31]. Имеются публикации, свидетельствующие о возможности разрушения бактериофагами биопленок, в составе которых микроорганизмы более устойчивы к воздействию защитных сил макроорганизма и проводимой антибактериальной терапии [32, 33]. Проведенное нами исследование позволило установить достоверную эффективность лечения стафилококковых энтероколитов сочетанием анти-

бактериальных препаратов с бактериофагами, по сравнению с монотерапией антибактериальными препаратами, что позволяет избежать повторных курсов антибактериальной терапии и уменьшить частоту побочных эффектов антибиотиков.

Ограничения исследования

В исследование вошли больные среднетяжелыми формами первичного стафилококкового энтероколита. Этот факт ограничивает распространение полученных результатов на все случаи стафилококковых энтероколитов: тяжелые формы, вторичные стафилококковые энтероколиты и микст-инфекции.

Заключение

Комбинированная терапия стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с использованием антибактериальных препаратов (нифураксозид, азитромицин) в сочетании с бактериофагами (стафилококковый, лиобактериофаг) повышает эффективность лечения: увеличивает частоту элиминации стафилококка, сокращает продолжительность клинических симптомов, частоту дисбиоза кишечника и лактазной недостаточности.

Настоящее исследование продемонстрировало, что применение бактериофагов в комплексной терапии стафилококкового энтероколита у детей может рассматриваться в качестве метода лечения, значительно улучшающего его результат.

Литература / References:

1. Анганова Е.В. Антибиотикорезистентность условно-патогенных энтеробактерий, выделенных у детей с острыми кишечными инфекциями. Сибирский мед. журнал (Иркутск). 2012; 7: 98–99. [Anganova E.V. Antibiotic resistance of conditionally pathogenic enterobacteria isolated in children with acute intestinal infections. *Sibirskij med. zhurnal=Siberian Medical Journal*. 2012; 7: 98–99. (In Russ.)]
2. Михайлова Л.В. Лекарственная устойчивость условно-патогенных энтеробактерий возбудителей острых кишечных инфекций. Альманах мировой науки. 2016; 8: 21–22. [Mikhailova L.V. Drug resistance of conditionally pathogenic enterobacteria of pathogens of acute intestinal infections. *Al'manah mirovoj nauki = Almanac of World Science*. 2016; 8:21–22. (In Russ.)]
3. Regine M. Fortunov Evaluation and treatment of community-acquired Staphylococcus aureus infections in term and late-preterm previously healthy neonates. *Pediatrics*. 2007; 120: 937–945.
4. Николаева И.В., Анохин В.А., Айкутдинова И.А. Характеристика кишечной микрофлоры у здоровых детей грудного возраста в Казани. Росс. вестн. неонатол. и педиатрии. 2009; 2:30–34. [Nikolaeva I.V., Anokhin V.A., Aikutdinova I.A. Characteristics of intestinal microflora in healthy infants in Kazan. *Ross vestn. neonatal. i pediatrii = Ross. westn. neonatal and pediatrics*. 2009; 2:30–34. (In Russ.)]
5. Николаева И.В., Анохин В.А. Стафилококковые инфекции в педиатрии. Практическая медицина. 2010; 40 (1):24–27. [Nikolaeva I.V., Anokhin V.A. Staphylococcal infections in pediatrics. *Prakticheskaya medicina=Practical medicine*. 2010; 40 (1):24–27. (In Russ.)]
6. Тимофеева Г.И., Антипова Л.А. Инфекционные заболевания у детей первого года жизни. М.: Медицина;1985. [Timofeeva G.I., Antipova L.A. *Infectious diseases in children of the first year of life*. M.: Medicine; 1985 (In Russ.)]
7. Манкевич Р.Н., Матуш Л.И., Лагир Г.М. Кампилобактериоз. Стафилококковый энтероколит. Дисбактериоз кишечника у детей. Минск: БГМУ;2020. [Mankevich R. N., Matush L. I., Lagir G. M. *Campylobacteriosis. Staphylococcal enterocolitis. Intestinal dysbiosis in children*. Minsk: BSMU;2020 (In Russ.)]
8. Новокшонов А.А., Мазанкова Л.Н., Учайкин В.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей в зависимости от типа диареи. Лечение и Профилактика. 2013; 8(4):62–73. [Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Uchaykin V.F. *Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children, depending on the type of diarrhea. Lechenie i Profilaktika=Treatment and Prevention*. 2013; 8(4):62–73 (In Russ.)]
9. Руженцева Т.А., Плоскирева А.А., Милутина Л.Н., Горелов А.В. Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях. Медицинский Совет. 2016; 1:98–101. [Ruzhentseva T.A., Plaskireva A.A., Milutina L.N., Gorelov A.V. *Features of the use of antibacterial therapy in children with acute intestinal infections. Medicinskij Sovet=Medical advice*. 2016; 1:98–101. (In Russ.)]
10. Мазанкова Л.Н., Корсунский А.А., Продеус А.П., Ардатская М.Д., Перловская С.Г. Совершенствование тактики биоценозсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми кишечными инфекциями. Детские инфекции. 2017; 16(3): 41–49. [Mazankova L.N., Korsunsky A.A., Prodeus A.P., Ardatskaya M.D., Perlovskaya S.G. *Improving the tactics of biocenosis-sparing therapy when using antibiotics in children with acute intestinal infections. Detskije Infekcii=Children's Infections*. 2017; 16(3):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49>]
11. Быков А.С., Быков С.А. Бактериофаги и их клиническое назначение. Фарматека. 2011; 5: 67–72. [Bykov A.S., Bykov S.A. *Bacteriophages and their clinical purpose. Farmateka=Pharmateca*. 2011; 5: 67–72. (In Russ.)]
12. Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Педиатрия. 2014; 2: 36–40. [Bekhtereva M.K., Ivanova V.V. *The place of bacteriophages in the treatment of infectious diseases of the gastrointestinal tract. Pediatriya=Pediatrics*. 2014; 2: 36–40. (In Russ.)]
13. Bielaszewska M., Idelevich E.A., Zbang W. et al. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic Escherichia coli O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(6): 3277–3282.
14. Шрайнер Е.В., Денисов М.Ю. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы. Вестник Новосибирского государственного университета. Биология, клиническая медицина. 2009; 7(4):154–162. [Shriner E.V., Denisov M.Yu. *Lactase deficiency in children: the current state of the problem. Bulletin of the Novosibirsk State University. Biologiya, klinicheskaya medicina=Biology, clinical medicine*. 2009; 7(4):154–162. (In Russ.)]
15. Bruzzese E., Giannattasio A., Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children Version 1. *Res*. 2018; 7: 193.
16. Захарова И.Н., Есинов А.В., Доронина Е.А., Ловердо Р.Г., Дмитриева Ю.А. Тактика педиатра при лечении острых гастроэнтеритов у детей что нового. Вопросы современной педиатрии. 2013; 17:4:120–125. [Zakharova I.N., Esinov A.V., Doronina E.A., Loverdo R.G., Dmitrieva Yu.A. *Pediatrician's tactics in the treatment of acute gas-*

- troenteritis in children. what's new. *Voprosy sovremennoj pediatrii*=Questions of modern pediatrics. 2013; 17:4:120—125. (In Russ.)]
17. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Рук-во для врачей. М.: Изд-во: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2013 г.; ISBN: 978-5-915791-10-6. [Ursova N.I. *Intestinal dysbiosis in childhood: innovations in diagnosis, correction and prevention*. M.: Publishing house: MONIKI named after M. F. Vladimirovsky, 2013; ISBN: 978-5-915791-10-6. (In Russ.)]
 18. Захаренко С.М. Терапия кишечных инфекций в России: рациональная или эмпирическая. Журн. инфектологии. 2011; 3(2): 81—96. [Zakharenko S.M. therapy of intestinal infections in Russia: rational or empirical. *Zhurn. Infektologii*=*Journal of Infectology*. 2011; 3(2): 81—96. (In Russ.)]
 19. Плоскирева А.А. Тактика практического врача при острых кишечных инфекциях у детей. Фарматека. 2014; 11:20—27. [Ploskireva A.A. Tactics of a practical doctor in acute intestinal infections in children. *Farmateka*=*Pharmateka*. 2014; 11:20—27. (In Russ.)]
 20. Печкуров Д.В., Бочкарева Н.М., Гасилина Е.С. Принципы терапии острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. Фарматека. 2017; 11:57—62. [Pechukov D.V., Bochkareva N.M., Gasilina E.S. Principles of therapy of acute intestinal infections in children at the present stage. *Farmateka*=*Pharmateka*. 2017; 11:57—62. (In Russ.)]
 21. Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Проворова В.В., Васюнин А.В. ОКИ вирусной и бактериальной этиологии у детей: современные возможности диагностики и терапии, роль метабиотиков. Лечащий Врач. 2018; 6:33—39. [Khokhlova N.I., Krasnova E.I., Provorova V.V., Vasyunin A.V. OI of viral and bacterial etiology in children: modern possibilities of diagnosis and therapy, the role of metabiotics. *Lechashchij Vrach*=*The Attending Physician*. 2018; 6:33—39. (In Russ.)]
 22. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(2):81—122.
 23. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей. М.: ЦНИИ Эпидемиологии, 2003. [Gorelov A.V., Milyutin L.N., Usenko D.V. *Treatment of acute intestinal infections in children: a Handbook for physicians*. Moscow: Central research Institute of Epidemiology, 2003. (In Russ.)]
 24. Геппе Н.А., Горелов А.В., Дронов И.А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей. Медицинский совет. 2011; 5:22—26. [Geppe N.A., Gorelov A.V., Dronov I. A. Problems of antibacterial therapy for intestinal infections in children. *Medicinskij sovet* =*Medical advice*. 2011; 5: 22—26. (In Russ.)]
 25. Горелов А.В., Усенко Д.В., Каджиева Э.П., Ардатская М.Д. Оценка клинической эффективности энтерофурила в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей и его влияния на микробиоценоз кишечника. Инфекционные болезни. 2006; 4:79—83. [Gorelov A.V., Usenko D. V., Kadzhieva E. P., Ardatskaya M. D. Evaluation of the clinical efficacy of enterofuril in the complex therapy of acute intestinal infections in children and its effect on intestinal microbiocenosis. *Infectious Diseases*. 2006; 4:79—83. (In Russ.)]
 26. Каджиева Э.Н., Усенко Д.В., Горелов А.В., Ардатская М.Д. Современные нитрофураны в лечении кишечных инфекций у детей. Фарматека. 2007; 13:79—82. [Kadzhieva E.N., Usenko D.V., Gorelov A.V., Ardatskaya M.D. Modern nitrofurans in the treatment of intestinal infections in children. *Farmateka*=*Pharmateka*. 2007; 13:79—82. (In Russ.)]
 27. Tavares L.C., Chiste J.J., Santos M.G., Penna T.C. Synthesis and biological activity of nifuroxazide and analogs. II. *Boll Chim Farm*. 1999, Sep; 138(8):432—436.
 28. Diniz-Santos Daniel R., Silva Luciana R., Silva Nanci. Antibiotics for the Empirical Treatment of Acute Infectious Diarrhea in Children. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2006; 10(3):217—227.
 29. Милютин Л.Н., Воротынцева Н.В. Современная стратегия и тактика этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей. Антибиотики и химиотерапия, 1993; 38(1):46—48. [Milyutin L.N., Vorotyntseva N.V. Modern strategy and tactics of etiotropic therapy of acute intestinal infections in children. *Antibiotiki i himioterapiya*=*Antibiotics and chemotherapy*, 1993; 38(1):46—48. (In Russ.)]
 30. Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги: биология и практическое применение. М.: Научный мир, 2012. [Katter E., Sulakvelidze A. *Bacteriophages: biology and practical application*. Moscow: Nauchny mir, 2012. (In Russ.)]
 31. Топчий Н.В., Топорков А.С. Бактериофаги в лечении острых кишечных инфекций. Медицинский совет. 2015; 8:74—81. [Topchiy N.V., Toporkov A.S. Bacteriophages in the treatment of acute intestinal infections. *Medicinskij sovet*=*Medical Council*. 2015; 8:74—81. (In Russ.)]
 32. Дрюккер В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках. Изв. Иркут. гос. ун-та. Сер. Биология. Экология, 2012; 5(3):8—16. [Drucker V.V., Gorshkova A.S. Bacteriophages and their functioning in biofilms. *Izv. Irkut. state University. Ser. Biology. Ecology*, 2012; 5(3):8—16. (In Russ.)]
 33. Мирошников К.А., Чертков О.В., Назаров П.А., Месянжинов В.В. Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов — перспективные противобактериальные агенты. Успехи биологической химии, 2006; 46:65—98. [Miroshnikov K.A., Chertkov O.V., Nazarov P.A., Mesyanzhinov V.V. Peptidoglycanizing enzymes of bacteriophages are promising antibacterial agents. *Uspekhi Biologicheskoy Himii*=*Advances in biological chemistry*. 2006; 46:65—98. (In Russ.)]

Статья поступила 06.07.2021

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

C. difficile-инфекция у новорожденных: решенные и нерешенные вопросы

Л. Н. МАЗАНКОВА¹, С. Г. ПЕРЛОВСКАЯ², О. В. РЫБАЛЬЧЕНКО³

¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, РФ,

² ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» Москва, РФ,

³ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра физиологии, медицинский факультет, РФ

В статье представлен аналитический обзор работ отечественных и зарубежных авторов по проблеме изучения особенностей формирования микробиоты кишечника и факторов риска развития микродисбиоза у новорожденных с активацией условно патогенных бактерий (УПБ), в том числе *Clostridioides difficile*. Особое внимание уделено влиянию антибиотиков на состояние микробиоты кишечника и активацию токсигенных штаммов *C. difficile*. Приведены разнонаправленные взгляды на роль токсигенных штаммов *C. difficile* в развитии инфекционной патологии новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, антибиотики, *C. difficile*, факторы риска, клинические особенности

C. difficile-infection and microbyota in newborns: resolved and outstanding issues

L. N. Mazankova¹, S. G. Perlovskaya², O. V. Rubalchenko³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Children's City Hospital No 9, Moscow

³Educational and Research Medical Center in the Administrative Department of the President of the Russian Federation

The article presents an analytical review of the works of domestic and foreign authors on the problem of studying the peculiarities of the formation of the intestinal microbiota and risk factors for the development of microdysbiosis in newborns with the activation of opportunistic bacteria, including *C. difficile*. Special attention is paid to the effect of antibiotics on the state of the intestinal microbiota and the activation of toxigenic strains of *C. difficile*. Divergent views on the role of toxigenic strains of *C. difficile* in the development of infectious pathology of newborns are presented.

Keywords: newborns, antibiotics, *C. difficile*, risk factors, clinical features

Для цитирования: Л. Н. Мазанкова, С. Г. Перловская, О. В. Рыбальченко. *C. difficile*-инфекция у новорожденных: решенные и нерешенные вопросы. Детские инфекции. 2021; 20(3):39-47. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-39-47

For citation: L. N. Mazankova, S. G. Perlovskaya, O. V. Rubalchenko. *C. difficile*-infection and microbyota in newborns: resolved and outstanding issues. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):39-47. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-39-47

Информация об авторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (L. Mazankova, MD, Professor), д-р, проф., зав. каф. детских инфекционных болезней РМАНПО, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, Москва; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Перловская Светлана Геннадьевна (S. Perlovskaya), врач-педиатр, ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского, Москва; grow-up@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7014-5393>

Рыбальченко Оксана Владимировна (O. Rubalchenko, MD, Professor), д-р, профессор кафедры физиологии, Санкт-Петербургский государственный университет; ovr@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9758-0053>

Clostridium difficile, недавно переименованные в *Clostridioides difficile*, — анаэробные спорообразующие грамположительные бактерии, вызывающие заболевание — *C. difficile*-инфекцию (CDI), симптомы которой варьируют от легкой диареи до гемокोलита и опасного для жизни псевдомембранозного колита [1]. По новой номенклатуре, с 2016 г. *C. difficile* относится к филе *Firmicutes*, классу *Clostridia*, порядку *Eubacteriales*, семейству *Peptostreptococcaceae*, роду *Clostridioides* [2–4]. Клостридии-комменсалы, такие как *C. scindens*, *C. hylemonae*, *C. sordellii* и др., являются доминирующими представителями микробиоты кишечника, составляя 10⁴КОЕ/г или в 10⁵КОЕ/г и играют важную роль в поддержании его нормального функционирования [5].

Представительство нетоксигенных штаммов *C. difficile* в микробиоте кишечника здорового ребенка раннего возраста не превышает 10³КОЕ/г, у детей старшего возраста и взрослых допустимо их содержание не более 10⁵ КОЕ/г фекалий [6]. Источником колонизации обычно является окружающая среда, где эти бактерии находятся в виде спор. *C. difficile* являются первыми анаэробами, колонизирующими желудочно-кишечный

тракт (ЖКТ) детей, рожденных путем кесарева сечения (КС), при этом характерно более длительное формирование кишечной микробиоты с высокой степенью колонизации *C. difficile* [7].

C. difficile являются относительно частой причиной антибиотико-ассоциированной диареи у детей старшего возраста и взрослых, особенно когда ее возникновению предшествовало лечение антибиотиками, но считается крайне редкой у новорожденных и детей раннего возраста [1,8]. Согласно Руководству Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID), опубликованному в 2017 году, *C. difficile*-инфекция определяется наличием симптомов (обычно диареи), положительным результатом теста на токсины *C. difficile* или обнаружением токсигенной *C. difficile*, эндоскопическими или гистопатологическими данными, характерными для псевдомембранозного колита [9].

Проблема возможного развития *C. difficile*-инфекции у новорожденных до настоящего времени не решена. Известно, что от 25 до 70% новорожденных колонизи-

рованы *C. difficile* [1, 10–12]. В пределах этой возрастной группы *C. difficile* может рассматриваться как компонент индигенной микробиоты. В нескольких публикациях [10, 11] авторами показано, что в составе микробиоты детей раннего возраста обнаруживаются как нетоксигенные штаммы *C. difficile*, так и токсигенные. Данный факт подтверждается результатами работы Jangi S. и Lamont J.T. (2010), доказавших при обследовании 928 здоровых новорожденных, что 13% детей являются носителями токсигенных штаммов *C. difficile*, а 17% — нетоксигенных штаммов [13].

Гипотезы о причинах доклинической колонизации кишечника новорожденного ребенка токсигенными штаммами и невосприимчивости к ним до настоящего времени не доказаны, что не позволяет разработать эффективные подходы к диагностике и профилактике манифестации *C. difficile* — инфекции у детей этой возрастной группы.

Актуальным является проведение анализа современных исследований отечественных и зарубежных авторов по проблеме становления микробиоты кишечника новорожденных и взаимосвязи дисбиотических нарушений с колонизацией *C. difficile* при реализации развития инфекционной патологии ЖКТ.

В настоящее время доказано, что ребенок колонизируется отдельными представителями микробиоты матери в течение беременности, родов и в послеродовом периоде [1, 14]. Характер колонизации новорожденного ребенка зависит от многих факторов: гестационного возраста, способа родоразрешения, антибактериальной терапии, санитарно-гигиенических условий окружающей среды, географических условий [15–19]. Микроорганизмы матери и санитарное состояние окружающей среды определяют состав первичной микробиоты кишечника новорожденного ребенка. Так, в работе J. Penders с соавт. показано, что у доношенных детей, рожденных естественным путем и находящихся на грудном вскармливании, формируется оптимальный состав кишечной микробиоты с высоким популяционным уровнем бифидобактерий и лактобактерий и низким содержанием *C. difficile* и *E. coli* [20], а новорожденные, рожденные путем КС, чаще колонизированы бактериями сем. Veillonellaceae и Clostridiaceae [21–23], в том числе *C. difficile* (сем. Peptostreptococcaceae) [24]. Считается, что высокая численность представителей рода *Bifidobacterium* у младенцев способствует развитию и созреванию иммунной системы, а повышенная численность *C. lostridioides difficile* считается одной из основных нозокомиальных угроз, вызывающих тяжелые инфекции ЖКТ в младенчестве. В то же время по данным отечественных авторов (Кафарская Л.И., 2011), становление микробиоты новорожденных происходит динамично в течение 1-го месяца жизни [25]. С первых дней жизни ЖКТ ребенка интенсивно колонизируется аэробными и факультативно анаэробными бактериями: *E. coli*, другими энтеробактериями, энтерококками в концентрации

10^8 – 9 КОЕ/г и выше и стафилококками, которые снижают содержание кислорода в просвете кишечника и, таким образом, создают условия для колонизации облигатными анаэробами, к которым относится *C. difficile* [24]. Данный период в развитии кишечной микробиоты ребенка может быть определен, как «этап оппортунистической колонизации», который сопряжен со снижением факторов иммунологической защиты и возрастанием этиологической роли УПБ, в том числе *C. difficile*, в развитии эндогенного воспалительного процесса в кишечнике при метаболических нарушениях на фоне антибактериальной терапии [1].

Наиболее интересным фактом изучения микробиоты кишечника здоровых новорожденных является частота выделения токсигенных штаммов *C. difficile*, что затрудняет возможность интерпретации лабораторных результатов в диагностике заболеваний, связанных с этим возбудителем. Известно, что наличие у *C. difficile* токсинов TcdA/TcdB свидетельствует о потенциальном патогенном действии токсигенных штаммов, которое проявляется их провоспалительным, дезагрегирующим и цитотоксическим действием на клеточном уровне. Однако у новорожденных, несмотря на высокую степень колонизации токсигенными штаммами *C. difficile*-инфекция развивается крайне редко, что показано в работах [1, 11–13], однако причины невосприимчивости кишечного эпителия к токсинообразующим клостридиям до настоящего времени не изучены. Существуют гипотезы о том, что присутствие токсигенного штамма *C. difficile* может быть лишь биомаркером кишечного дисбиоза при отсутствии в кишечнике новорожденного рецепторов для токсинов *C. difficile* в сочетании с низкой способностью представителей нормальной микробиоты подавлять рост *C. difficile*, что приводит к их бессимптомному носительству [11, 27]. Работы, в которых обсуждаются механизмы нечувствительности рецепторов эпителия кишечника к токсинам *C. difficile* у новорожденных немногочисленны и не содержат достоверных научных доказательств. Единственное исследование, на которое часто ссылаются многие авторы, проведено Egloff R. et al. еще в 1942 г., когда было обнаружено снижение концентрации рецепторов к токсину А в подвздошной кишке новорожденных кроликов, по сравнению со взрослыми кроликами [28]. Утверждение о невозможности развития *C. difficile*-инфекции у новорожденных и детей раннего возраста из-за отсутствия рецепторов к токсину А в кишке основано на исследованиях, проведенных Lyerly D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. в 90-е годы 20-го столетия [29]. Однако это не позволяет понять механизм невосприимчивости эпителиальных клеток кишечника новорожденных к токсинам А/В *C. difficile* и подтвердить однозначно роль токсигенных штаммов *C. difficile* в развитии инфекции у новорожденных.

Возможные гипотезы отсутствия клинически-значимых симптомов *C. difficile*-инфекции у новорожденных включают незрелость слизистой оболочки кишечника с

дефицитом рецепторов к токсинам *C. difficile*, а также ингибирующее влияние представителей индигенной микробиоты кишечника на рост *C. difficile* [30]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить значимость бессимптомной колонизации *C. difficile* и последующих изменений в микробиоте в младенчестве, детстве и в более позднем возрасте.

Важным фактором влияния на возможность активации токсигенных штаммов *C. difficile* является характер вскармливания. В литературе обсуждаются гипотезы о роли антител грудного молока в невосприимчивости новорожденных к токсинам А/В *C. difficile* [31]. Считается, что защитные свойства грудного молока частично опосредованы присутствием таких факторов, как иммуноглобулин (IgA), лактоферрин и дефензины [32, 33]. Наличие секреторного IgA значительно повышает барьерные функции слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, выполняя основную роль в формировании иммунного ответа на микробную колонизацию, блокируя адгезию патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам [34–36]. В отсутствие IgA в кишечнике отмечается рост УПБ, колонизация и адгезия их к эпителию слизистой оболочки, что запускает аномальные системные иммунные реакции [37]. Грудное молоко играет решающую роль в поддержании стабильной микробиоты кишечника, обеспечивая защиту от активации УПБ, в том числе *C. difficile* [38–40]. Сбалансированная связь между микробиотой ребенка и иммунной системой имеет ключевое значение для предотвращения эндогенных инфекций, ассоциированных с *C. difficile* [41, 42]. У новорожденных детей, получающих грудное вскармливание, выделяют ещё одну многочисленную группу анаэробных бактерий — *Ruminococcus* [43]. Известно, что

данные микроорганизмы продуцируют бактериоцин – руминококцин А, который ингибирует рост многих видов клостридий [14, 32], препятствуя развитию ассоциированных с ними воспалительных процессов. Сбалансированный состав микробиоты и влияние индигенных микроорганизмов на рост *C. difficile* в кишечнике лежат в основе бессимптомного носительства токсигенных штаммов *C. difficile*.

Важное значение для колонизации кишечника клетками *C. difficile* и развития *C. difficile*-инфекции у новорожденных имеет нарушение функционального состояния желчевыводящей системы. Доказано, что у новорожденных в состав желчи преимущественно входят первичные желчные кислоты, уровень которых снижается по мере роста и развития ребенка [44,45]. У детей старшего возраста желчь содержит преимущественно вторичные желчные кислоты, синтезируемые микроорганизмами кишечника [45, 46]. У детей раннего возраста желчь состоит в основном из двух первичных желчных кислот, желчной кислоты (холата) (CA) и хенодезоксихолевой кислоты (CDCA) [47], которые оказывают существенное влияние на формирование микробиоты у детей этой возрастной группы, характеризующейся преобладанием спорообразующих бактерий. Холаты увеличивают прорастание спор в терминальном отделе подвздошной кишки. С другой стороны, дезоксихолиевая кислота (DCA) способствует снижению анаэробов, поступающих в слепую кишку из терминального отдела подвздошной кишки.

Процесс деконъюгации желчных кислот продолжается в слепой кишке, где в основном концентрируются анаэробные бактерии *Bacteroides* spp., *Clostridia* spp., *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. Непатогенные

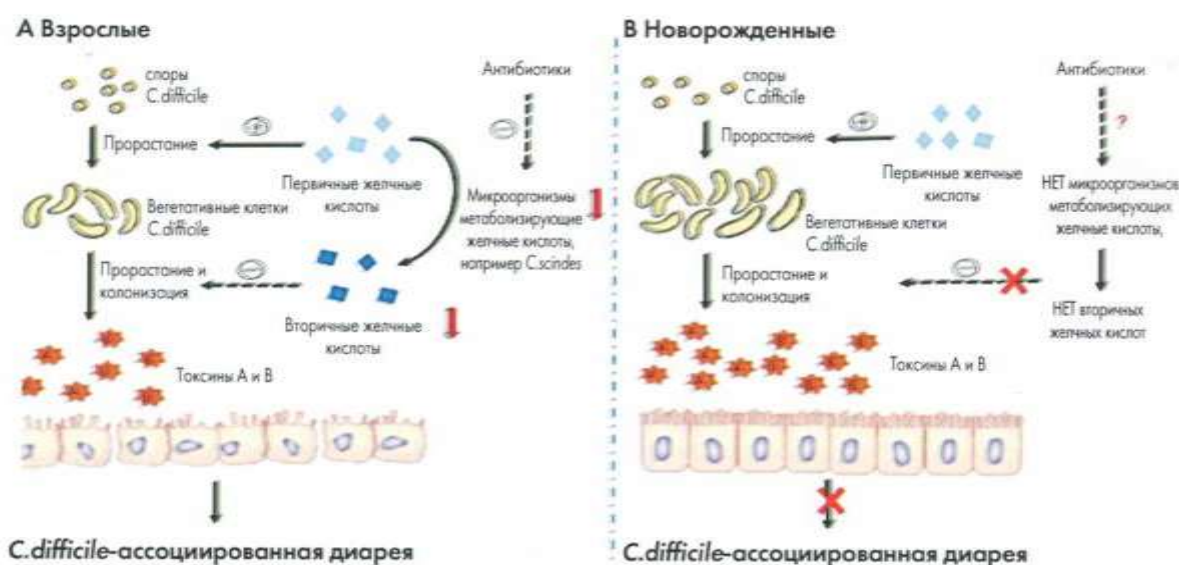


Рисунок 1. Различия в развитии *C. difficile*-инфекции у взрослых и младенцев в зависимости от характера желчных кислот (Cheng S., et. all, 2019) [53]

Figure 1. Differences in the development of *C. difficile* infection in adults and infants, depending on the nature of bile acids (Cheng S., et. all, 2019) [53]

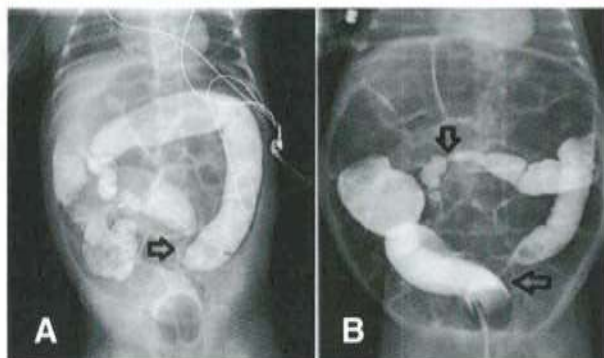


Рисунок 2. Стенозы на стыке сигмовидной и нисходящей ободочной кишки (А) и правой поперечной ободочной кишки (В) при обследовании с барием (Xie X. et al. 2018)
Figure 2. Stenoses at the junction of the sigmoid and descending colon (A) and the right transverse colon (B) when examined with barium (Xie X. et al. 2018)

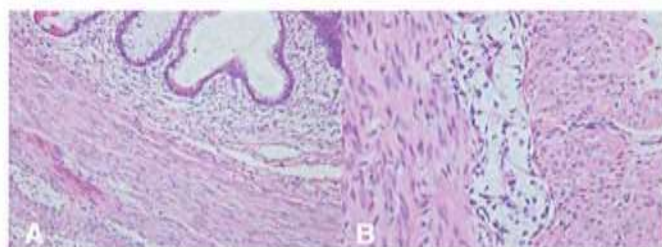


Рисунок 3. А — Фиброз собственной пластинки узкого сегмента. В — Нормальные ганглиозные клетки (Xie X. et al. 2018)
Figure 3. А — Fibrosis of the lamina propria of a narrow segment. В — Normal ganglion cells (Xie X. et al. 2018)



Рисунок 4. При колоноскопии видны псевдомембраны наряду с умеренно отекающей слизистой оболочкой толстой кишки
Figure 4. Colonoscopy shows pseudomembranes along with moderately edematous colon mucosa

представители, такие как *C. scindens*, *C. hylemonae*, *C. hiranonis*, *C. sordelli* и *C. leptum* [48–51] способны превращать первичные желчные кислоты во вторичные, подавляющие рост УПБ, в том числе токсинообразующих клостридий, снижая риск развития инфекционного процесса. Однако, при нарушении этого процесса, на-

пример, на фоне применения цефалоспоринов, метаболизирующихся в желчи, повышается риск активации токсигенных *C. difficile*. В исследованиях Bartlett J.G. и его коллег [52] показано, что применение антибиотиков приводит к угнетению анаэробной популяции микроорганизмов и нарушению процессов синтеза вторичных желчных кислот, что способствует развитию антибиотико-ассоциированной *C. difficile*-инфекции (рис. 1) [64].

На рис. 1 представлен патогенез развития *C. difficile*-инфекции в зависимости от структуры желчных кислот и состояния микробиоты у взрослых и новорожденных. Первичные желчные кислоты способствуют прорастанию спор *C. difficile*, в то время как вторичные подавляют рост и колонизацию вегетативных клеток *C. difficile*. У взрослых (А) снижение числа микроорганизмов, участвующих в метаболизме желчных кислот (например, в последствии антибиотикотерапии) вызывает снижение уровня вторичных желчных кислот и, следовательно, способствует развитию *C. difficile*-инфекции, что приводит к диарее. У новорожденных (В) вторичные желчные кислоты не вырабатываются из-за отсутствия метаболически активных микроорганизмов. Следствием этого является неограниченное прорастание спор *C. difficile* и усиление роста и колонизации вегетативных форм, а также повышение уровня токсинообразования *C. difficile* без развития воспалительного процесса и клинических проявлений. Отсутствие диареи у новорожденных при наличии высокого уровня контаминации токсигенными штаммами *C. difficile* до настоящего времени непонятно, однако есть мнения о возможной патологической активации клеток *C. difficile* при назначении антибактериальных препаратов (цефалоспоринов), метаболизирующихся в печени, связанных с нарушением метаболической активности микробиоты и активации токсигенных штаммов *C. difficile*, однако это требует дальнейшего изучения [53].

Особое внимание следует уделять состояниям микробиоты кишечника новорожденных при разных воспалительных заболеваниях и применении антибиотиков, что может оказать влияние на развитие антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) и *C. difficile*-инфекции у новорожденных.

В последние годы уделяется много внимания влиянию пренатальных и внутриутробных антибиотиков на колонизацию кишечной микробиоты у младенцев, за рубежом проведены масштабные многоцентровые исследования. По общим оценкам около 40% женщин применяют антибиотики до рождения ребенка [54,55] и примерно 80% всех лекарств, назначаемых беременным женщинам, являются антибиотиками [56]. В систематическом обзоре T.H. Dierikx et al. (2020) представлены данные 10 исследований о влиянии пре- и интранатального применения антибиотиков на микробный состав кишечника новорожденных [57]. Сделано заключение, что введение антибиотиков во время беременности, по-видимому, оказывает глубокое влияние на колониза-

цию кишечника младенцев, приводя к уменьшению альфа-разнообразия, количественному снижению доли представителей *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* с одновременным увеличением числа *Proteobacteria*. Эти эффекты были наиболее очевидны у доношенных рожденных естественным путем детей и сохранялись до двенадцати месяцев. Приводит ли вызванная антибиотиками экспансия протеобактерий в ЖКТ младенцев к повышенному риску патологии, остается пока неизвестным [58]. В группе новорожденных, матери которых получали антибактериальную терапию аминопенициллинами во время родов, наблюдалось достоверное снижение количества *Bifidobacterium spp.* (в среднем с 7,29 до 5,85 КОЕ/г), что может служить доказательством дисбиотических нарушений. Прямой корреляции между пре- и интранатальной антибактериальной терапией и колонизацией ЖКТ токсигенными штаммами *C. difficile* у новорожденных не выявлено ни в одном из исследований [57].

Многие авторы считают, что в условиях высокой распространенности бессимптомного носительства нельзя считать наличие токсинов A/B *C. difficile* доказательством их этиологической роли в развитии диареи у детей раннего возраста [59]. В связи с этим в программном заявлении Американской Академии Педиатрии содержится рекомендация ограничить тестирование на *C. difficile* у детей первых месяцев жизни, страдающих диареей, исключая случаи с тяжелыми нарушениями моторики, болезнью Гиршпрунга или при внутрибольничном инфицировании. Рекомендовано искать альтернативную этиологию даже у тех детей, у которых был получен положительный результат теста на токсины A/B *C. difficile* [11].

По мнению других авторов нельзя отрицать клиническую значимость *C. difficile* в развитии диареи у новорожденных, несмотря на малочисленность наблюдений и исследований. В литературе есть доказательства, которые подтверждают мнения авторов о том, что у новорожденных с гемоколитом и с некротическим энтероколитом новорожденных (НЭК) токсигенные штаммы *C. difficile* могут быть этиологически-значимыми агентами развития воспалительного процесса в кишечнике [10, 60–67]. Участие *C. difficile* в развитии НЭК в настоящее время является спорным. Большинство сообщений о вспышках некротического энтероколита, ассоциированного с *C. difficile*-инфекцией, у доношенных и недоношенных новорожденных описаны еще 1980–90х гг. XX века [68–70]. В последние годы благодаря молекулярным методам диагностики и глубокому изучению метаболической активности фекальной микробиоты новорожденных установлена более четкая корреляционная связь между развитием НЭК и колонизацией другими представителями эндогенной микробиоты — *C. butyricum*, *C. perfringens*, *C. paraputrificum*, *C. neonatale*, а также *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [71–76]. Кроме того, есть предположения, что колонизация нетоксиген-

ными штаммами *C. difficile* обеспечивает эффективную защиту от токсигенных штаммов *C. difficile* и заболеваний, опосредованных энтеротоксином *C. perfringens* [13, 77, 78]. В большинстве описанных случаев применялись антибиотики до появления клинических симптомов заболевания, что подтверждает их значимую роль в возникновении *C. difficile*-инфекции на фоне ААД и дисбиотических нарушений [67].

В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных описанию клинических особенностей *C. difficile*-инфекции у детей, получающих антибактериальную терапию, что является основным фактором риска, способствующим развитию этого заболевания. Показаны как типичные проявления *C. difficile*-инфекции, так и возможные варианты тяжелых антибиотико-ассоциированных диарей [79–81].

Как пример, можно привести клиническое наблюдение Xiaolong Xie с коллегами, опубликованное в 2018 г. [82]. Описан случай развития *C. difficile*-инфекции (TcdA/TcdB) и прогрессирующего стеноза толстой кишки у новорожденного мальчика после 10-дневного курса лечения меропенемом по поводу пневмонии. Консервативная терапия метронидазолом и ванкомицином привела к непродолжительному клиническому эффекту с повторным выделением *C. difficile* и рецидивом стеноза толстой кишки в анамнезе (рис. 2), что потребовало поэтапного хирургического лечения. Данный случай доказывает возможную этиопатогенетическую связь между воспалительным процессом, вызванным *C. difficile* и стенозом кишки, обусловленным фиброзом собственной пластинки в области стеноза (рис. 3).

В 2020 г. Eric Tibesar опубликовал сообщение о *C. difficile*-инфекции у 17-дневного доношенного мальчика [83]. Ребенок был госпитализирован по поводу отказа от еды, и частого водянистого стула с пятнами крови и слизи. После рождения в течение нескольких дней ребенок находился на грудном вскармливании, затем ввиду отсутствия грудного молока был переведен на искусственное питание. При поступлении в стационар в биохимии крови повышение АЛТ до 141 Ед/л при нормальном уровне АСТ и уровне альбумина 1,8 г/дл, повышение С-реактивного белка до 3,6 мг/дл при нормальном количестве лейкоцитов. Также при осмотре у мальчика отмечалось вздутие живота, в связи с чем были проведены обзорная рентгенограмма органов брюшной полости и клизма с барием, которые выявили утолщение стенки нисходящей ободочной кишки с большим количеством газов в тонкой кишке, но без признаков непроходимости или пневматоза. Посевы фекалий, мочи, крови, ликвора (проведена люмбальная пункция) — отрицательные. Ребенку была назначена эмпирическая антибактериальная терапия, он переведен на питание через назогастральный зонд. Стул оставался жидким, водянистым и с небольшим количеством крови, в связи с чем мальчику была назначена колоноскопия с биопсией.

Визуально слизистая оболочка толстой кишки выглядела отечной с множеством псевдомембран (рис. 4). В биоптате слизистой оболочки толстой кишки признаки воспаления (острого колита) с некровоспалительным экссудатом, характерным для *C. difficile*-ассоциированного колита, данных за болезнь Гиршпрунга не было получено. Указаний на обследование на токсины *C. difficile* (TcdA/TcdB) в докладе нет. Однако пациенту был выставлен диагноз энтероколит, вызванный *C. difficile*, и он был переведен на метронидазол внутривенно. Через несколько дней самочувствие ребенка улучшилось, уменьшились симптомы интоксикации, восстановился аппетит, прекратились срыгивания, ребенок начал усваивать смесь самостоятельно, н/г зонд был удален, стул стал менее частым и более сформированным. В конечном итоге мальчик был выписан домой, в катамнезе никаких симптомов у него не отмечалось, в весе прибавлял, ПМР по возрасту.

Заключение

В настоящее время с учетом данных литературы по проблеме *C. difficile*-инфекции у новорожденных можно предполагать неоднозначную роль *C. difficile* как токсигенных, так и нетоксигенных штаммов, в этиопатогенезе инфекционного поражения ЖКТ.

Существуют различные гипотезы, объясняющие факт присутствия как токсигенных, так и нетоксигенных штаммов *C. difficile* в норме, а также гипотезы о взаимодействии между различными факторами риска развития дисбактериоза в зависимости от характера вскармливания, метаболизма желчных кислот, приема антибактериальной терапии и связи этих факторов с *C. difficile*-инфекцией, протекающей с явлениями энтероколита и гемоколита.

C. difficile — условно патогенный микроорганизм, присутствие даже токсигенных штаммов которого в микробиоте новорожденного не всегда коррелирует с риском развития заболевания в связи с формированием окна толерантности и возможным отсутствием рецепторов к токсину. Степень колонизации зависит от характера родоразрешения, вскармливания, длительности пребывания в госпитальных условиях и применения антибактериальных препаратов. Антибиотико-ассоциированная *C. difficile*-инфекция отличается патогенетическими и иммунными особенностями развития и течения у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

Важно отметить, что, несмотря на высокий уровень бактериальной колонизации, клинические признаки инфекции у детей встречаются редко. Сочетание особенностей кишечного и желчного метаболизма, формирование микробиоты и иммунотолерантности организма детей раннего возраста (новорожденных и детей 1-го года жизни) позволяет предположить мультифакториальность процесса развития *C. difficile*-инфекции у данной возрастной группы. А незрелость иммунных ответов

и ослабленные реакции провоспалительных цитокинов у новорожденных и детей первых месяцев жизни вероятнее всего играют ключевую роль в небольшом проценте развития тяжелых форм *C. difficile*-инфекции [84, 85].

Своевременная диагностика заболевания при наличии факторов риска имеет большое значение для проведения рационального лечения. Необходимы дальнейшие исследования с расширением диагностического алгоритма, который может пролить свет на механизм развития заболевания и разработки тактики ведения больных с *C. difficile*-инфекцией и профилактики.

Однако, с точки зрения доказательной медицины исследований на уровне популяции по данной проблеме в настоящее время недостаточно, чтобы понять механизм носительства токсигенных штаммов в высоких концентрациях в ЖКТ у одних новорожденных и активного влияния этих же штаммов на развитие инфекционного заболевания у других. Возможно обсуждение влияния иммунобиологических процессов, обусловленных состоянием микробиоты кишечника.

Существует бимодальное распределение заболеваемости *C. difficile*-инфекцией в детском возрасте с пиками в раннем детстве и в позднем подростковом возрасте [86, 87]. На основании исследования гуморального ответа есть предположение, что «естественная иммунизация» токсинами А и В (TcdA/TcdB) в младенчестве на фоне колонизации токсигенными штаммами *C. difficile* может защищать от *C. difficile*-инфекции до позднего подросткового возраста за счет высокого титра нейтрализующих антител IgA, IgG к токсину В [88]. Однако эта гипотеза требует дальнейшего изучения. Понимание связи между «антитоксигеновым» гуморальным иммунным ответом против *C. difficile*, приобретенным в младенчестве/детстве, и последующей профилактикой *C. difficile*-инфекции важно из-за роста заболеваемости данной инфекции у детей [89].

До тех пор, пока не будут раскрыты сложные механизмы взаимоотношений клеток *C. difficile* и других представителей микробиоты на молекулярно-генетическом уровне вряд ли будет окончательно решен вопрос о том, почему новорожденные чаще бессимптомно колонизированы этим патогеном, тогда как у детей старшего возраста и у взрослых развивается тяжелое инфекционное заболевание. Благодаря более детальному изучению свойств *C. difficile* молекулярно-генетическими методами и определению маркера, который позволит отличить инфицирование пациентов токсигенными штаммами от развития заболевания с участием этого возбудителя возможно будет усовершенствовать диагностику, тактику лечения и профилактику *C. difficile*-инфекции у детей с учетом комплексной оценки факторов риска пациента и лабораторных критериев патогенности, с ограничением показаний к антибактериальной терапии и своевременному назначению пробиотиков с иммунобиологическими свойствами.

Литература/References:

1. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микро-дисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:336. [Mazankova L.N., Rybalchenko O.V., Nikolaeva I.V. *Microdisbiosis and Endogenous Infections: A Guide for Physicians*. M.: GEOTAR-Media, 2018:336. (In Russ.)]
2. Lawson P.A., Citron D.M., Tyrrell K.L., and Finegold S.M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) *Prevot* 1938. *Anaerobe*, 2016; 40:95–99.
3. Yutin N., Galperin M.Y. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ. Microbiol.* 2013; 15:2631–2641.
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>
5. Lopetuso LR, Scalfaferrì F, Petito V, Gasbarrini A. Commensal *Clostridia*: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut Pathog.* 5:23, 2013. doi:10.1186/1757-4749-5-23.
6. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*, 2004; 53:1388–1389.
7. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника: Методические рекомендации. М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2007:86. [Bondarenko V.M., Likhoded V.G. *Microbiological diagnosis of intestinal dysbiosis: Methodical recommendations*. M.: NIIEМ im. N.F. Gamalei RAMN, 2007:86. (In Russ.)]
8. McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2000; 31:220–31. [Accessed 14 September, 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997362>.
9. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loa V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 19; 66(7):987–994. doi: 10.1093/cid/ciy149. PMID:29562266
10. Enad D, Meislich D, Brodsky NL, Hurt H. Is *Clostridium difficile* a pathogen in the newborn intensive care unit? A prospective evaluation. *J Perinatol.* 2015;17:355–9 [Accessed 14 September, 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9373839>.
11. Schutze GE, Willoughby RE. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics.* 2013;131:196–200. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-2992>.
12. Adlerberth I, Huang H, Lindberg E, Åberg N, Hesselmar B, Saalman R, et al. Toxin-producing *Clostridium difficile* strains as long-term gut colonizers in healthy infants. *J Clin Microbiol.* 2014; 52:173–9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01701-1713>.
13. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51:2–7. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d29767>.
14. Morelli L. Postnatal development of intestinal microflora as influenced by infant nutrition. *J Nutr.* 2008; 138(9):1791–1795.
15. Palmer C., Bik E. M., DiGiulio D. B., Relman D. A., and Brown P. O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, vol. 5, no. 7, article e177, 2007.
16. Николаева И.В. Формирование кишечной микрофлоры ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Детские инфекции.* 2011; 10(3). [Nikolaeva I.V. Formation of the intestinal microflora of the child and factors affecting this process. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2011; 10(3). (In Russ.)]
17. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2003; 2:30–33. [Samsygina G.A. Features of the formation of intestinal biocenosis and intestinal dysbiosis. *Pediatriya. Consilium Medicum. Supplement.* 2003; 2: 30–33. (In Russ.)]
18. Урсова Н.И. Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum.* 2005; 7(2): 56–59. [Ursova N.I. Features of the formation of microbiocenosis in infants and intestinal dysbiosis. *Pediatriya. Consilium medicum. Supplement.* 2005; 7(2): 56–59. (In Russ.)]
19. Буланов Р.Л., Г. Н. Чумакова, Т. А. Бажукова, О. В. Лебедева. Особенности формирования микроэкологии новорожденного при абдоминальном родоразрешении. *Экология человека.* 2008; 9:37–41. [Bulanov R.L., G.N. Chumakova, T.A. Bazhukova, O.V. Lebedeva. Features of the formation of the microecology of a newborn with abdominal delivery. *Ekologiya Cheloveka.* 2008; 9:37–41. (In Russ.)]
20. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006; 118(2):511–21.10.
21. Granlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28(1):19–25. doi: 10.1097/00005176-199901000-00007.
22. Kabeerdoss J, Ferdous S, Balamurugan R, Mechenro J, Vidya R, Santhanam S, Jana AK, Ramakrishna BS. Development of the gut microbiota in southern Indian infants from birth to 6 months: a molecular analysis. *J Nutr Sci.* 2013; 2:e18. doi: 10.1017/jns.2013.6.
23. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahne S, Orfei L, Åberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, Saalman R, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(2):343–350. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.018.
24. Pandey PK, Verma P, Kumar H, Bavdekar A, Patole MS, Shouche YS. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp prevalence in vaginally born infants. *J Biosci.* 2012; 37(6):989–998. doi:10.1007/s12038-012-9268-5.
25. Кафарская Л.И., Шуникова М.Л., Ефимов Б.А. и др. Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков. *Педиатрическая фармакология.* 2011; 2(8): 94–8. [Kafarskaya L.I., Shunikova M.L., Efimov B.A. and other Features of the formation of microflora in young children and the ways of its correction using probiotics. *Pediatric Pharmacology*, 2011; 2(8): 94–8/ (In Russ.)]
26. Favier CF, de Vos WM, Akkermans ADL. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe.* 2003; 9:219–22.
27. Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998; 26. [Accessed 21 October, 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597221> 1027-34–6.
28. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, Israel EJ, O'Keane CJ, Gong D, et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest.* 1992; 90:822–9. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI115957>.
29. Lysterly DM, Krivan HC, Wilkins TD. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev.* 1988; 1:1–18. [Accessed 18 September, 2015].

30. Pant C, Deshpande A, Altat MA, Minocha A, Sferri TJ. *Clostridium difficile* infection in children: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(8):967–984. doi:10.1185/03007995.2013.803058.
31. Hammerschmidt S, Talay SR, Brandtzaeg P, Chhatwal GS. SpsA, a novel pneumococcal surface protein with specific binding to secretory immunoglobulin A and secretory component. *Mol Microbiol.* 1997; 25(6): 1113–24.
32. Dabard J, Bridonneau C, Philippe C, Anglade P, Molle D, Nardi M, Ladiré M, Girardin H, Marcille F, Gomez A, Fons M. Ruminococcin A, a new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2001 Sep; 67(9):4111–8.
33. Lönnerdal, B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun; 77(6):1537S–1543S. Review.
34. Macpherson, A.J.; Yilmaz, B.; Limenitakis, J.P.; Ganai-Vonarburg, S.C. IgA Function in Relation to the Intestinal Microbiota. *Annu. Rev. Immunol.* 2018, 36:359–381.
35. Wang, M.; Li, M.; Wu, S.; Lebrilla, C.B.; Chapkin, R.S.; Ivanov, I.; Donovan, S.M. Fecal Microbiota Composition of Breast-Fed Infants is Correlated With Human Milk Oligosaccharides Consumed. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015, 60, 825–833. [CrossRef] [PubMed]
36. Newburg D.S.; Walker W.A. Protection of the Neonate by the Innate Immune System of Developing Gut and of Human Milk. *Pediatr. Res.* 2007, 61:2–8.
37. Steffka AT, et al. Commensal bacteria protect against food-allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Sep 9; 111(36): 13145–50. doi:10.1073/pnas.1412008111. Epub 2014 Aug 25.
38. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, McKenzie AN, Huffnagle GB. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen and interleukin-13. *Infect Immun.* 2005 Jan; 73(1):30–8.
39. Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, et al. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol.* 2016 May 1; 196(9): 3768–79. doi:10.4049/jimmunol.1502322.
40. Beura LK, Hamilton SE, Bi K, et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice. *Nature.* 2016 Apr 28; 532(7600):512–6. doi: 10.1038/nature17655.
41. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol.* 2010 Jan; 11(1):28–35. doi: 10.1038/ni.1801. Epub 2009 Dec 17. Review.
42. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012 Jun 8; 336(6086): 1268–73. doi: 10.1126/science.1223490. Epub 2012 Jun 6. Review.
43. Favier CF, de Vos WM, Akkermans ADL. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe.* 2003; 9:219–22.
44. Barbara L, Lazzari R, Roda A, et al. Serum bile acids in newborns and children. *Pediatr Res.* 14: 222–1225, 1980. doi:10.1203/00006450-198011000-00014.
45. Suchy FJ, Balistreri WF, Heubi JE, Searcy JE, Levin RS. Physiologic cholestasis: elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology.* 80:1037–1041, 1981. doi:10.1016/0016-5085(81) 90078-0.
46. Encrantsz JC, Sjövall J. On the bile acids in duodenal contents of infants and children. Bile acids and steroids 72. *Clin Chim Acta.* 4:793–799, 1959. doi:10.1016/0009-8981(59)90030-0.
47. Huang CT, Rodriguez JT, Woodward WE, Nichols BL. Comparison of patterns of fecal bile acid and neutral sterol between children and adults. *Am J Clin Nutr.* 29:1196–1203, 1976. doi:10.1093/ajcn/29.11.1196.
48. Kitahara M, Takamine F, Imamura T, Benno Y. *Clostridium hiranonis* sp. nov., a human intestinal bacterium with bile acid 7 α -dehydroxylating activity. *Int J Syst Evol Microbiol.* 51:39–44, 2001. doi:10.1099/00207713-51-1-39.
49. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 7:22–39, 2016. doi:10.1080/19490976.2015.1127483.
50. Reed AD, Theriot CM. Contribution of Inhibitory Metabolites and Competition for Nutrients to Colonization Resistance against *Clostridioides difficile* by Commensal *Clostridium*. *Microorganisms.* 2021 Feb 12; 9(2):371. DOI:10.3390/microorganisms9020371.
51. Studer N, Desharnais L, Beutler M, Brugiroux S, Terrazos MA, Menin L, Schürch CM, McCoy KD, Kuehne SA, Minton NP, Stecher B, Bernier-Latmani R, Hapfelmeier S. Functional intestinal bile acid 7-dehydroxylation by *Clostridium scindens* associated with protection from *Clostridium difficile* infection in a gnotobiotic mouse model. *Front Cell Infect Microbiol.* 6:191, 2016. doi:10.3389/fcimb.2016.00191.
52. Bartlett JG. *Clostridium difficile* infection: pathophysiology and diagnosis. *Semin Gastrointest Dis.* 8:12–21, 1997.
53. Cheng S, Zhu L, Faden HS. Interactions of bile acids and the gut microbiota: learning from the differences in *Clostridium difficile* infection between children and adults. *Physiol Genomics.* 2019 Jun 1; 51(6):218–223. doi:10.1152/physiolgenomics.00034.2019.
54. Martinez de Tejada B. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(8): 7993–8009.
55. Ledger WJ, Blaser MJ. Are we using too many antibiotics during pregnancy. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2013; 120(12):1450–2.
56. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(11): 1052–62.
57. Dierikx TH, Visser DH, Benninga MA, et al. The influence of prenatal and intrapartum antibiotics on intestinal microbiota colonisation in infants: A systematic review. *J Infect.* 2020 Aug; 81(2):190–204. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.002. Epub 2020 May 7.
58. Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, Binda C, Gasbarrini A. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 9351507.
59. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(suppl 1): S81–S92 pmid: 18840091
60. Morinville V, McDonald J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 200 Canadian children. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:497–501 [Accessed 15 September, 2015]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107901>.
61. Samady W, Bush R, Pong A, Andrews A, Fisher ES. Predictors of *Clostridium difficile* infections in hospitalized children. *J Hosp Med.* 2014; 9:94–8. <http://dx.doi.org/10.1002/jhm.2135>.
62. Duleba K, Pawłowska M, Wietlicka-Piszc M. *Clostridium difficile* infection in children hospitalized due to diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33:201–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1946-1>.
63. Vesikari T, Isolauri E, Mäki M, Grönroos P. *Clostridium difficile* in young children. Association with antibiotic usage. *Acta Paediatr Scand.*

- 1984; 73:86–91 [Accessed 15 September, 2015].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6702456>.
64. Ferreira CEA, Nakano V, Durigon EI, Avila-Campos MJ. Prevalence of *Clostridium* spp. and *Clostridium difficile* in children with acute diarrhea in São Paulo city, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98:444–51. [Accessed 12 September, 2015].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12937752>.
65. Pai S, Aliyu SH, Enoch DA, Karas JA. Five years experience of *Clostridium difficile* infection in children at a UK tertiary hospital: proposed criteria for diagnosis and management. *PLoS One*. 2012; 7:e51728.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051728>.
66. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a populationbased study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1401–6.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit075>.
67. Lees EA, Miyajima F, Pirmohamed M, Carroll ED, et al. The role of *Clostridium difficile* in the paediatric and neonatal gut — a narrative review. Review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jul; 35(7): 1047–57.
doi: 10.1007/s10096-016-2639-3
68. Lishman AH, Al Jumaili IJ, Elshibly E. *Clostridium difficile* isolation in neonates in a special care unit. Lack of correlation with necrotizing enterocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1984; 19(3): 441–444.
69. Han VK, Sayed H, Chance GW. An outbreak of *Clostridium difficile* necrotizing enterocolitis: a case for oral vancomycin therapy. *Pediatrics*. 1983; 71(6): 935–941.
70. Mathew OP, Bhatia JS, Richardson CJ. An outbreak of *Clostridium difficile* necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 1984; 73(2):265–266.
71. Peter CS, Feuerhahn M, Bohnhorst B, Schlaud M, Ziesing S, von der Hardt H, Poets CF. Necrotizing enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur J Pediatr*. 1999; 158: 67–70.
72. Alfa MJ, Robson D, Davi M, Bernard K, Van Caeseele P, Harding GK. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel *Clostridium* species in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2002; 35:S101–S105.
73. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80:F167–F173.
74. Schwietz A, Gruhl B, Lobnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res*. 2003; 54: 393–399.
75. Millar MR, Linton CJ, Cade A, Glancy D, Hall M, Jalal H. Application of 16S rRNA gene PCR to study bowel flora of preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *J Clin Microbiol*. 1996; 34:2506–2510.
76. Wilson KH, Sheagren JN. Antagonism of toxigenic *Clostridium difficile* by nontoxigenic *C. difficile*. *J Infect Dis*. 1983; 147: 733–6.
77. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptoms colonization by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhea. *Lancet*. 1998; 351:633–6.
78. Fardou H, Heida A, Anne G, J. F. van Zoonen, et al. A Necrotizing Enterocolitis-Associated Gut Microbiota Is Present in the Meconium: Results of a Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases*, April 2016; 62(7), 1:863–870.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw016>.
79. Мазанкова Л.Н., Юнес Б., Горбунов С.Г., Курохтина И.С. Эпидемиология и клинические варианты *Clostridium difficile*-инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2012. 3:39–42.
[Mazankova L.N., B. Yunes, S.G. Gorbunov, I.S. Kurokhina. Epidemiology and clinical variants of *Clostridium difficile* infection on the background of antimicrobial therapy in children. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2012. 3:39–42. (In Russ.)]
80. Юнес Б. Роль *Clostridium difficile* в формировании антибиотик-ассоциированной диареи у детей: автореферат. М., 2013:25.
[Yunes B. Role *Clostridium difficile* in the formation of antibiotic-associated diarrhea in children: Abstract. ... PhD. М., 2013:25. (In Russ.)]
81. Мазанкова Л.Н., С.Г. Перловская, И.С. Курохтина, С.В. Лебедева. Особенности течения *Clostridia difficile*-инфекции у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2016; 95(6):122–130.
[Mazankova L.N., S.G. Perlovskaya, I.S. Kurokhina, S.V. Lebedev. Features of the course of *Clostridia difficile* infection in young children. *Pediatrya*. 2016; 95(6):122–130. (In Russ.)]
82. Xie X, Xiang B, Wu Y, Zhao Y, Wang Q, Jiang X. Infant progressive colonic stenosis caused by antibiotic-related *Clostridium difficile* colitis — a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2018 Oct 9; 18(1):320.
doi: 10.1186/s12887-018-1302-9.
83. Tibesar E. *Clostridium difficile* Infection in a Very Young Infant with Pseudomembranous Colitis Noted on Endoscopy. *Case Rep Gastroenterol*. 2020 Oct 27; 14(3):522–526.
doi: 10.1159/000508916. eCollection 2020 Sep-Dec.PMID: 33250692
84. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., Belzer C., Knol J. The first thousand days—Intestinal microbiology of early life: Establishing a symbiosis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2014; 25:428–438.
85. Kamada N., Chen G.Y., Inohara N., Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat. Immunol*. 2013; 14: 685–690.
86. Khanna S., Baddour L.M., Huskins W.C., et al. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(10):1401–6.
87. Wendt J.M., Cohen J.A., Mu Y., et al. *Clostridium difficile* Infection Among Children Across Diverse US Geographic Locations. *Pediatrics*. 2014; 133(4): 651–8.
88. Larry K. Kociulek, Robyn O. Espinosa, Dale N. Gerding et al. Natural *Clostridioides difficile* Toxin Immunization in Colonized Infants. *Clinical Infectious Diseases*, 15 May 2020, 70(10): 2095–2102.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz582>
89. Tamma P.D., Sandora T.J. *Clostridium difficile* Infection in Children: Current State and Unanswered Questions. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012; 1(3): 230–43.

Статья поступила 02.07.2021

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.

Парагонимоз (инвазия, вызванная легочными сосальщиками)

С. Б. ЧУЕЛОВ, А. Л. РОССИНА

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

В работе обобщаются имеющиеся на сегодняшний день в литературе сведения об этиологии, цикле развития, эпидемиологии, патогенезе, патоморфологии, клинических проявлениях, диагностике, этиотропной терапии и профилактике парагонимоза.

Ключевые слова: трематодоз, легочный сосальщик, парагонимоз

Paragonimiasis (invasion by pulmonary flukes)

S. B. Chuelov, A. L. Rossina

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

The paper summarizes the information currently available in the literature on the etiology, life cycle, epidemiology, pathogenesis, pathomorphology, clinical manifestations, diagnosis, etiotropic therapy and prevention of paragonimiasis.

Keywords: trematodiasis, lung fluke, paragonimiasis

Для цитирования: С. Б. Чуелов, А. Л. Россина. Парагонимоз (инвазия, вызванная легочными сосальщиками). Детские инфекции. 2021; 20(3):48-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-48-54

For citation: S. B. Chuelov, A. L. Rossina. Paragonimiasis (infestation by pulmonary flukes). Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):48-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-48-54

Информация об авторах:

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

Россина Анна Львовна (A. Rossina, PhD), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; gossann@bk.ru; orcid.org/0000-0002-5914-8427

Парагонимоз (восточный легочный трематодоз, легочный дистоматоз, доброкачественное эндемическое кровохарканье) — трематодная природно-очаговая инвазия, характеризующаяся поражением бронхолегочной системы, а также ЦНС, внутренних органов, подкожной, забрюшинной клетчатки, глаз и др. [1, 2].

Этиология. Возбудители *Paragonimus africanus*, *P. bangkokensis*, *P. caliensis*, *P. harinasutai*, *P. heterotremus*, *P. hokuoensis*, *P. iloktsuenensis*, *P. kellicotti*, *P. macrorchis*, *P. mexicanus*, *P. microrchis*, *P. miyazakii*, *P. ohirai*, *P. paishuihoensis*, *P. proliferus*, *P. pseudoheterotremus*, *P. sadoensis*, *P. siamensis*, *P. skrjabini*, *P. vietnamensis*, *P. westermani* и другие, таксономическое положение и наименование которых уточняется, относятся к семейству *Troglorematidae*, роду *Paragonimus* [3, 4]. Представляют собой гермафродитные толстые трематоды широкоовальной формы, напоминающие семена апельсина, красновато-коричневого цвета, длиной 6–16 мм, шириной — 2,4–8,4 мм, толщиной — 3,5–5 мм. Ротовая присоска расположена на переднем конце гельминта; брюшная присоска находится впереди середины тела. Яйца овальные или удлинённые, желто-коричневого цвета, с толстой оболочкой, с хорошо заметной крышечкой, размером 61–118 мкм x 40–70 мкм. Различные изоляты характеризуются ди- или триплоидным набором хромосом [5–8].

Половозрелые паразиты локализуются в бронхолегочной системе окончательного хозяина (плотоядные позвоночные). Из попавших в пресную или солоноватую воду яиц на свету выходят мирации, активно проникающие в организм первого промежуточного хо-

зяина — моллюска. Пройдя стадии спороцисты, материнской и дочерней редии, личинки преобразуются в церкарии, которые покидают тело моллюска. Церкарии активно внедряются или заглатываются вторым промежуточным (дополнительным) хозяином (ракообразным), где формируются метацеркарии. В желудочно-кишечном тракте definitive хозяина личинки эксцистируются, с помощью стилета и протеолитических ферментов проникают через стенку кишки в брюшную полость, а затем через диафрагму — в плевральную полость и легкие, где паразиты обитают парно в перибронхиальных кистах (кавернозных полостях), сообщающихся с бронхами. Гельминты достигают половой зрелости через 60–90 дней и после перекрестного или самооплодотворения начинают откладывать яйца (до 20 000 в сутки). Последние накапливаются в кистах, выделяясь в окружающую среду с мокротой и фекалиями (попадают туда при проглатывании мокроты). Продолжительность жизни паразитов обычно не превышает 6 лет, но может достигать 20 лет [5, 6, 9–12].

Окончательным хозяином являются дикие и домашние плотоядные животные: кошки (домашние, дикие кошки, тигры, леопарды, пантеры, рыси и др.), псовые (домашние, енотовидные собаки, волки, лисы и др.), норки, куницы, выдры, барсуки, еноты, скунсы, опоссумы, мангусти и др., а также — человек. Первым промежуточным хозяином являются различные брюхоногие моллюски. Вторым (дополнительным) промежуточным хозяином служат пресноводные ракообразные, крабы, креветки. Паратеническими (резервуарными) хозяевами являются различные, чаще — нехищ-

ные, животные (грызуны, копытные, приматы, включая человека), в организме которых после поедания дополнительного хозяина личинки из кишечника мигрируют в мышцы конечностей, межреберную мускулатуру и диафрагму, грудную полость, центральную нервную систему, другие органы и ткани. Незрелые трематоды (т.н. мышечные личинки) долго не инцистируются и не инкапсулируются, сохраняя способность к передвижению. При поедании резервуарного хозяина (мышь, крыса, кабан) хищником мышечная личинка достигает половой зрелости в легких. При поедании резервуарного хозяина, содержащего мышечные личинки, нехищником (другим грызуном, человеком и т.п.) возможны два варианта: миграция незрелых паразитов в мышечную ткань (резервуарный хозяин) или проникновение в легкие и превращение в половозрелые особи (окончательный хозяин) [5, 6, 10–12].

Эпидемиология. Человек обычно заражается при употреблении в пищу термически необработанного мяса пресноводных ракообразных, а также — сырого мяса различных животных — паратенических хозяев, например — кабанов. Признается возможным заражение через воду, где после гибели ракообразных в течение некоторого времени сохраняются жизнеспособные метацеркарии [1, 5, 6, 13].

В Азии парагонимоз регистрируется на Российском Дальнем Востоке, в Китае (включая Тайвань), Корее, Японии (в основном на о. Кюсю, реже — о. Хонсю и др.), Вьетнаме, Лаосе, Мьянме, Таиланде, Малайзии, Индонезии, Индии (в северо-восточных штатах), Непале, Пакистане, на Филиппинах, Шри-Ланке. К азиатским видам относят: *P. bangkokensis*, *P. harinasutai*, *P. heterotremus*, *P. hokuoensis*, *P. iloktsuenensis*, *P. macrorchis*, *P. microrchis*, *P. miyazakii*, *P. ohirai*, *P. paishuihoensis*, *P. proliferus*, *P. pseudoheterotremus*, *P. sadoensis*, *P. siamensis*, *P. skrjabini*, *P. vietnamensis*, *P. westermani* [5, 13–17].

В России парагонимоз, ассоциированный с *P. westermani*, встречается на Дальнем Востоке на территории Хабаровского и Приморского края в бассейне рек Амур, Уссури, Раздольная, Комаровка с притоком Илистая, Комиссаровка, Мельгуновка, Одарка, озера Ханка и др. [6, 18].

В Центральной и Южной Америке парагонимоз встречается на территориях с жарким климатом в Мексике, Гватемале, Гондурасе, Сальвадоре, Никарагуа, Коста-Рике, Панаме, Колумбии, Венесуэле, Эквадоре, Перу (во всех перечисленных странах — кроме высокогорных районов Кордильер), на севере Бразилии. Реже парагонимоз человека регистрируется в США (бассейн рек Миссури, Миссисипи и др. на территории между Скалистыми горами и Аппалачами: штаты Миссури, Огайо, Мичиган, Айова, Оклахома и Колорадо) и Канаде (Монреаль). В Центральной и Южной

Америке встречаются *P. caliensis*, *P. mexicanus*; в США и Канаде — *P. kellicotti* [19–22].

В Африке парагонимоз регистрируется, в основном, в экваториальном поясе в Западной Африке (в странах, расположенных на побережье Гвинейского залива) и Центральной Африке. Большинство случаев парагонимоза описано в Нигерии и Камеруне. Реже парагонимоз выявлялся в Либерии, Кот-д'Ивуаре, Габоне, Гамбии, ДР Конго, Конго, Экваториальной Гвинее, Ливии, ЮАР, Бенине. К африканским видам относят *P. africanus* [23].

Считается, что риску заражения *Paragonimus spp.* в мире подвержены более 290 млн. человек, а около 23 млн. — страдают парагонимозом. В эндемичных районах Азии, Африки, Америки доля детей, подростков и молодых людей младше 15–25 лет может составлять более половины всех инвазированных, а наибольшее число зараженных приходится на возраст 6–12 лет. Считается, что дети более склонны к развитию эктопического парагонимоза, в т.ч. — поражению головного мозга [14, 21–24].

Патогенез. Человек может выступать в качестве окончательного (дефинитивного) или резервуарного (паратенического) хозяина, что приводит соответственно к развитию типичного или ларвального парагонимоза [6, 18].

В начальных отделах тонкой кишки личинки *Paragonimus spp.* освобождаются от оболочек, в течение 2–4 часов проникают через стенку кишечника и попадают в брюшную полость, где обнаруживаются через 6 часов. К концу суток личинки достигают диафрагмы и перфорируют ее. Некоторые паразиты из брюшной полости мигрируют вначале в брюшную стенку, печень, забрюшинное пространство, где остаются в течение примерно недели до возвращения в брюшную полость и последующего проникновения через диафрагму. Пройдя через диафрагму в плевральную полость, еще через 1–3 суток гельминты оказываются в легких. Продвигаясь по легочной ткани, паразиты находят оптимальные условия для существования в присутствии кислорода, достигают половой зрелости и через 2–3 месяца начинают откладывать яйца [1, 6, 7, 8, 11, 12].

По ходу миграции паразитов в стенке кишки, брюшной полости, диафрагме, плевре, легких и др. органах возникают повреждения, некрозы, вызванные как самими мигрирующими личинками, так и выделяемыми ими ферментами, кровоизлияния, воспалительная реакция в виде экссудации и инфильтрации нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, лимфоцитами, плазмócитами. Со стороны органов брюшной полости развивается катаральный энтерит, при высокой интенсивности инвазии отмечены некрозы слизистой оболочки тонкой кишки, мезентериальный тромбоз, фибринозный и геморрагический перитонит. В мезентериальных узлах регистрируются реактивные измене-

ния. Может развиваться спаечный процесс между органами брюшной полости, брюшной стенкой или диафрагмой [1, 6, 7, 8, 11, 12, 24].

В легких вокруг попавшего туда паразита формируются перибронхиальные фиброзные кисты (каверны) размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, проходящие три стадии развития: инфильтративную, кистозную и склеротическую (рубцевание и кальцинация). Сформировавшаяся киста имеет плотную соединительнотканную капсулу, сообщается с бронхиолами, бронхами и другими кистами. Кисты содержат казеозные массы, состоящие из некротизированной ткани легкого, слизи, крови, гноя, фиброзной ткани. Определяются эозинофилы и кристаллы Шарко-Лейдена. В кисте обычно парами располагаются половозрелые гельминты и содержатся их яйца. После гибели или выхода паразита из кисты последняя рубцуются и со временем петрифицируются. Со стороны плевры отмечаются явления фибринозного, серозного и геморрагического плеврита, связанные с миграцией личинок, образованием на висцеральной и париетальной плевре содержащих личинки очагов уплотнения и паразитарных кист, а также с попаданием яиц паразита в плевральную полость из сообщающихся с ней кист легких. На поверхности плевры обнаруживаются кровоизлияния, наложения фибрина. При морфологическом исследовании плевры выявляется слушивание мезотелия, воспалительная полиморфноклеточная инфильтрация [5–8, 11, 12].

Мигрирующие паразиты могут попадать в любой орган или ткань, кроме костей. Гельминты проникают в головной и спинной мозг, глаза, печень, почки, забрюшинное пространство, подкожную клетчатку, скелетные мышцы (живота, межреберные и др.). В печени выявляются изменения, связанные с миграцией гельминтов: паразитарные ходы, некрозы, кровоизлияния, умеренная инфильтрация, связанная с быстрым продвижением личинок; иногда образуются паразитарные кисты [6, 7, 8, 11, 12, 24].

При церебральном парагонимозе паразиты попадают в полость черепа через яремное отверстие, сонный канал или другие отверстия основания черепа, после чего обычно проникают в височную или затылочную долю мозга. В головном мозге кисты часто локализируются в белом веществе ближе к основанию мозга и могут сообщаться с субарахноидальным пространством и желудочками мозга. Вокруг кист отмечается размягчение мозговой ткани, инфильтрация эозинофилами, кровоизлияния, сращение мозговых оболочек. В спинном мозге кисты и гранулемы обычно располагаются в грудном отделе, вдоль нескольких сегментов по пути миграции гельминтов. В кистах могут встречаться как незрелые трематоды, так и взрослые паразиты, откладывающие яйца, вокруг которых, в

свою очередь, развивается воспалительный процесс [25, 26].

В подкожных узлах выявляются воспалительный экссудат, инфильтраты и гранулемы, иногда — незрелые или взрослые гельминты и их яйца. В центре сформировавшихся кист содержатся казеозные некротические массы. Со временем кисты кальцифицируются [6, 7, 8, 11, 12].

Миграция личинок и пребывание в тканях взрослых паразитов сопровождается запуском токсико-аллергических реакций [1, 6, 7, 8, 11, 12].

Ларвальная форма у человека вызывается чаще *P. skrjabini* и *P. miyazakii*. Характеризуется присутствием в мышцах, диафрагме, легких, других органах и серозных полостях подвижных личинок паразита длиной около 1–5 мм, не достигающих половой зрелости. При экспериментальном заражении лабораторных животных (крысы, кролики) личинки через 3–4 часа эксцистировались в кишечнике и, начиная с первых суток, обнаруживались в диафрагме и другой поперечнополосатой мускулатуре («мышечные личинки»). Внедрение личинок в ткань легких происходило на 3–6-й день и сопровождалось альтеративными, экссудативными, инфильтративными изменениями, кровоизлияниями, выпадением нитей фибрина по ходу миграции паразитов. Гельминты оставались жизнеспособными в течение всего периода наблюдения, составлявшего в разных работах до 4 месяцев и 331 дня. За это время паразиты увеличивались в размерах, но репродуктивные органы у них оставались незрелыми. Мигрирующие личинки парагонимов вызывают в макроорганизме более значимые, чем взрослые гельминты, повреждения как непосредственно, так и путем запуска бурных и продолжительных воспалительных токсико-аллергических реакций. Альтеративно-экссудативный компонент воспаления последовательно сменяется на продуктивный, что проявляется образованием в тканях по ходу миграции личинок гигантоклеточных гранул с высоким содержанием эозинофилов [6, 18].

Клиника. У человека парагонимоз протекает в типичной (легочной и внелегочной) или ларвальной форме [6].

Типичный парагонимоз. Миграционная фаза продолжается 8–16 недель от момента заражения. При инвазиях низкой интенсивности протекает бессимптомно. В клинически выраженных случаях через несколько часов от начала заболевания возникают боли в животе, рвота и жидкий стул энтеритного характера. В течение недели от момента инфицирования у некоторых больных развивается асептический перитонит с клиникой «острого живота». Данная симптоматика связана с миграцией паразитов через кишечную стенку и брюшину. Повышается температура тела, появляются кожный зуд и высыпания на коже по типу крапивницы [6, 7, 8, 11, 12].

Легочная форма. Наиболее часто встречающаяся форма (76–90% случаев). Инфильтративная стадия. Через несколько дней (при интенсивной инвазии) — 2–3 недели после заражения у больных появляются лихорадка, ночная потливость, плохое самочувствие, кашель с гнойной мокротой, иногда — с примесью крови, боли в груди, одышка. При развитии одно- или двустороннего экссудативного плеврита присоединяются прогрессирующая одышка, притупление перкуторного звука, отсутствие дыхательных шумов в нижних отделах легких. Поражение легких может сочетаться с поражением нервной системы и образованием подкожных узлов. Через 2–3 месяца легочный парагонимоз переходит в кистозную (хроническую) стадию. Заболевание протекает с чередованием периодов ремиссии и обострения, проявляющихся лихорадкой (иногда — до фебрильных цифр), головными болями, слабостью, болью и стеснением в груди, длительным кашлем с «ржавой» или гнойной кровянистой желеобразной мокротой, часто имеющей запах «гнилой рыбы». Ржавый оттенок мокроты обусловлен не только гемосидерином, но и коричневыми яйцами парагонимов, которые придают мокроте вид «железных опилок». Кровохарканье может усиливаться при физических нагрузках вплоть до развития сильного кровотечения. В исключительно редких случаях происходит откашливание неповрежденного взрослого червя. У некоторых больных кровохарканье является первым и единственным симптомом, с которым они обращаются к врачу. При естественном течении спустя несколько лет, после гибели паразитов, клинические симптомы постепенно затухают, что соответствует склеротической стадии легочного парагонимоза. Легочный парагонимоз осложняется экссудативным и адгезивным плевритом, нагноением кисты, абсцессом легкого, эмпиемой плевры, пневмотораксом [1, 6, 7, 8, 11, 12, 21].

Внелегочный (эктопический) парагонимоз проявляется образованием кист, содержащих взрослых гельминтов и их яйца в головном мозге, печени, сердце, почках, подкожной клетчатке, диафрагме, брюшной полости, забрюшинном пространстве и других органах и тканях [7, 8, 12].

Поражение головного мозга проявляется повышением внутричерепного давления, головной болью, головокружением, рвотой, положительными менингеальными симптомами, судорожным синдромом. Развивается атрофия зрительного нерва (сопровождающаяся гомонимной гемианопсией), парезы, параличи, гемиплегия, нарушение чувствительности (односторонняя гемигипестезия). Отмечаются расстройства личности, нарушение когнитивных функций [6, 12, 25, 26].

Подкожный парагонимоз встречается относительно редко и обычно проявляется образованием подкожных узлов на брюшной стенке, в паховой области, на грудной клетке или спине. Реже поражаются конечнос-

ти, в т.ч. — пальцы или лицо. Симптомы интоксикации отсутствуют, самочувствие пациентов не страдает [8, 12, 27, 28].

Ларвальная форма парагонимоза проявляется поражением легких, различных внутренних органов, подкожной клетчатки, скелетных мышц, брюшной полости с образованием узлов, содержащих незрелых парагонимов. Заболевание начинается, как и типичный парагонимоз, через несколько часов — 1–3 дня после заражения с абдоминального синдрома, который, в свою очередь, продолжается от 1 дня до 2-х недель. Возникают периодические схваткообразные, режущие, колющие боли в верхних отделах живота, особенно — в подреберьях. Боли в животе нередко связаны с актом дыхания, что обусловлено поражением личинками диафрагмы. Отмечаются тошнота, рвота, жидкий стул, иногда — с прожилками крови. Токсико-аллергические реакции возникают с начала заболевания или присоединяются позже, параллельно развитию поражения легких. Проявляются симптомами интоксикации, болями в суставах, уртикарной экзантемой. Через 1–3 недели от заражения после «светлого промежутка» возникает легочный синдром. У больных отмечаются повышение температуры тела, слабость, головные боли, потливость, снижение массы тела, боли в груди, часто связанные с актом дыхания, симптомы бронхита, бронхообструктивный синдром, одышка, длительный сухой или влажный кашель. В мокроте могут появляться прожилки крови. Укорочение перкуторного звука связывается, в основном, с плевритом. При аускультации ослабление дыхания, сухие и влажные хрипы выслушиваются редко, что обусловлено локализацией патологического процесса в интерстиции, а не в респираторных отделах легких. При развитии плеврита часто определяется шум трения плевры. Заболевание может протекать в течение нескольких месяцев — лет с чередованием периодов обострения и ремиссии. При миграции паразитов под кожу туловища и конечностей выявляются одиночные или множественные безболезненные, иногда — медленно перемещающиеся и болезненные подкожные инфильтраты. Подкожный узелок подвижный, мягкоэластичной консистенции, круглой или овальной формы, размером от 2 до 5 см в диаметре, обычно не сопровождается визуальными признаками воспаления. В типичных случаях подкожный узелок появляется на передней стенке грудной клетки, а затем мигрирует по брюшной стенке в область малого таза или на нижние конечности, не вызывая значимого дискомфорта пациента кроме легкой боли и зуда. При ларвальном парагонимозе головного мозга отмечается очаговая и менингеальная симптоматика, судорожный синдром, парезы [6].

Глазной парагонимоз является редким проявлением заболевания. Повреждение тканей глаза связывается с мигрирующими незрелыми паразитами, взрослыми

гельминтами, их яйцами и развивающимися ответными воспалительными реакциями. Встречается чаще у детей. Характерно одностороннее поражение. Пациенты предъявляют жалобы на сильную приступообразную боль в глазу. Болевой приступ продолжается примерно 30 минут, не купируется анальгетиками и самопроизвольно проходит. Также регистрируется экссудативный панувеит с выраженным нарушением зрения, ощущение «пелены или тумана перед глазами». Могут отмечаться гипопион, кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело, повреждение зрачка, разрыв сфинктера зрачка, подвывих хрусталика, экзофтальм, отеки век. Травматическое повреждение и развивающиеся воспалительные реакции тканей угла передней камеры глаза приводят к нарушению оттока водянистой влаги и развитию вторичной глаукомы. При визуальном осмотре мигрирующий гельминт может быть обнаружен в передней камере глаза [30, 31].

Продолжительность течения ларвального парагонимоза составляет от нескольких месяцев до 2-х и более лет. Может отмечаться непрерывный или рецидивирующий характер заболевания. Осложнения при ларвальном парагонимозе легких включают плеврит, экссудативный перикардит, пневмоторакс, токсическую миокардиодистрофию [6].

Особенностью течения парагонимоза в детском возрасте является большая выраженность токсических и аллергических проявлений при менее выраженных абдоминальном и легочном синдроме [6].

Лабораторная диагностика. В гемограмме выявляется повышенное содержание лейкоцитов и эозинофилов, ускорение СОЭ. При тяжелых инвазиях отмечаются признаки гипохромной анемии. Повышается уровень гамма-глобулинов и общего IgE в сыворотке крови. Высокий уровень эозинофилов, эритроцитов и белка определяется в плевральной жидкости, перитонеальном и перикардальном выпоте. Жидкости из серозных полостей мутные и желтоватые, у некоторых больных — красноватого оттенка [1, 6, 12, 20, 21].

При рентгенологическом исследовании грудной клетки в инфильтративной фазе легочной формы парагонимоза выявляются одиночные или множественные очаговые линейные затемнения, соответствующие путям миграции паразитов. Тени локализуются преимущественно в нижних отделах легких, их контуры «мягкие», нечеткие, отсутствуют типичные для туберкулеза реакции корней легких и «дорожка» от корня к очагу. Выявляются признаки экссудативного плеврита, пневмоторакса, гидропневмоторакса, ателектазы. В кистозной стадии легочной формы парагонимоза при рентгенологическом исследовании грудной клетки определяются округлые нечеткие тени в легких размером 5–40 мм; при формировании кист в центре инфильтратов образуются тонкостенные полости (просветления) — вакуоли. Уровни жидкости отсутствуют. Стенки

кисты могут быть неравномерной толщины, что связано с прилеганием к более толстой стенке паразита (паразитов). Кисты часто группируются, напоминая «гроздь винограда». Легочный рисунок усилен и деформирован, корни легких расширены, реберная, междолевая плевра уплотнена, реберно-диафрагмальные синусы «запаяны», могут выявляться плевральные спайки. Через несколько лет, после гибели гельминтов, в легких обнаруживаются очаги фиброза и кальцинаты размером 2–5 мм (склеротическая стадия) [6, 12, 20, 21, 32, 33].

При КТ грудной клетки в легких выявляются одно- или двусторонние очаги размером 10–35 мм в диаметре, имеющие вид дольчатых затемнений, по плотности занимающие промежуточное положение между жидкостью и мышечной тканью, окруженных зоной снижения пневматизации типа «матового стекла» (симптом «гало» или «ореола»). Также определяются линейные затемнения длиной 5–70 мм, шириной 2–10 мм, идущие от висцеральной плевры к очагам или только изолированные линейные тени (пути миграции). При образовании кист в центре очагов появляются кавитации 1–2 см в диаметре, окруженные плотными стенками. Отмечается одно- или двусторонний выпот в плевральной и перикардальной полости и уплотнение плевральных и перикардиальных листков. Внутригрудные лимфоузлы увеличены. В миграционной фазе также отмечаются воспалительные изменения сальника и скопление асцитической жидкости вокруг печени. В печени миграционные ходы определяются в виде серпантинных поражений, приближающихся к плевре и легким [12, 20, 21, 32, 33, 34].

При ларвальном парагонимозе при рентгенологическом исследовании грудной клетки характерно наличие одно- или двусторонних мягких теней в легочных полях, склонных к миграции, без признаков формирования кист (полостей), усиление и деформация легочного рисунка, часто — признаки экссудативного плеврита. У некоторых больных на месте теней образуются просветления размером 3–5 мм, вероятно, связанные с образованием паразитарных ходов, окруженных перифокальной инфильтрацией, которые, однако, не превращаются в кисты и не кальцинируются [6].

В случае церебрального парагонимоза на ранней стадии при КТ или МРТ черепа могут обнаруживаться миграционные тракты в виде тубулярных структур. Очаги поражений при раннем церебральном парагонимозе имеют изо- или гипоинтенсивные центры с гиперинтенсивной периферией на T1-взвешенных МР-изображениях с контрастным усилением. Наоборот, неусиленное T2-взвешенное изображение демонстрировало поражения с изо-гипоинтенсивной периферией и с гиперинтенсивным центром. В более поздние сроки болезни при рентгенографии, КТ или МРТ черепа определяются паразитарные кисты, в т.ч. — кальциниро-

ванные, в виде конгломератов множественных кольцевидных теней (усиления сигнала) в одном полушарии, напоминающих «гроздь винограда» или «мыльный пузырь». Каждое такое «кольцо» представляет собой круглую или овальную тень от нескольких миллиметров до 3 см в диаметре. Центр «кольца» при КТ и МРТ имеет плотность соответствующую или несколько превышающую таковую у спинномозговой жидкости. Стенка «кольца» обычно изоинтенсивна относительно паренхимы головного мозга на T1-взвешенных МР-изображениях и изоинтенсивна или гипоинтенсивна на T2-взвешенных МР-изображениях. Также могут выявляться внутрочерепные (внутричерепные, субдуральные) кровоизлияния, расширение желудочков, атрофия коры больших полушарий мозга [5, 20, 21, 25, 26].

При окулярном парагонимозе при МРТ могут быть обнаружены «туннельные знаки» в тканях орбиты и головного мозга, соответствующие миграционным трактам [30].

Диагноз типичного легочного парагонимоза подтверждается при обнаружении яиц *Paragonimus spp.* в мокроте, особенно утренней (содержит больше скопившихся за ночь яиц), собранной при откашливании (а не в слюне или слизи из носоглотки), и фекалиях (особенно часто — у детей, имеющих привычку заглатывать мокроту). При необходимости используют метод формалин-эфирного обогащения. Яйца могут быть обнаружены в плевральной, спинномозговой, перитонеальной жидкости. Яйца *Paragonimus spp.* начинают обнаруживаться через 2–3 месяца после заражения. Имеют окраску от желтого до коричневого цвета, содержат крышечку на одном конце. Толстая оболочка яйца обеспечивает эффект двойного лучепреломления. Сами гельминты и/или их яйца могут быть выявлены в биопсийном или секционном материале [1, 5, 8, 12, 20, 21].

Специфические антитела класса IgM против антигенов гельминтов имеют диагностическое значение при раннем парагонимозе. Специфические антитела класса IgG против антигенов гельминтов появляются через 3–4 недели после экспериментального инфицирования. Титр антител против антигена яиц *P. westermani* начинает повышаться через 10 недель после заражения. Для идентификации *Paragonimus spp.*, в том числе различных видов, разработаны молекулярно-генетические методы исследования (ПЦР). Разработаны тесты для детекции антигенов *Paragonimus spp.* в мокроте, сыворотке крови, фекалиях, плевральной жидкости и т.п. При типичном внелегочном и ларвальном парагонимозе яйца в мокроте и фекалиях не обнаруживаются. Диагноз подтверждается серологическими тестами, а также при выявлении гельминтов или их яиц в биопсийном и секционном материале [5, 7, 8, 11, 12].

Лечение. Этиотропная терапия проводится празиквантелом по 25 мг/кг х 3 раза в день в течение 3-х дней. Празиквантел в дозе 25 мг/кг в течение 14 дней эффективен при лечении ранней активной фазы церебрального парагонимоза. Наряду с празиквантелом, может быть рекомендовано лечение триклабендазолом по 10 мг/кг х 2 раза в день (отсутствует в ГР ЛС МЗ РФ). При необходимости назначают повторные курсы [5, 12, 20, 35].

Контроль эффективности этиотропной терапии проводят через 3 месяца после дегельминтизации. Критерии эффективности лечения — три отрицательных результата овоскопического исследования мокроты и фекалий [8]. При успешно проведенном лечении уровень эозинофилов нормализуется в пределах 2–6 месяцев. Высокие титры специфических антител против *Paragonimus spp.* снижаются вплоть до недетектируемых значений в течение 6 месяцев — 4 лет [5].

Единичные, особенно кальцифицированные, кисты головного мозга, плевральной полости и других локализаций могут быть удалены хирургическим путем. При развитии адгезивного плеврита проводится декорткация плевры. Лечение внутриглазного парагонимоза включает как можно более раннее хирургическое удаление паразита [5, 7, 11, 31].

Профилактика. Снижение риска заражения населения достигается проведением оценки состояния рыбохозяйственных водоемов по паразитологическим показателям, паразитологическим контролем сырья и продукции из ракообразных, обеззараживанием ракообразных от личинок паразитов, санитарным просвещением населения. На территориях, где регистрируется заболеваемость человека парагонимозом, осуществляется обследование населения с целью раннего активного выявления инвазированных, их учет и дегельминтизация, а также диспансерное наблюдение. В очагах парагонимоза проводят мероприятия по охране окружающей среды от обсеменения яйцами трематод. Проводится массовая дегельминтизация населения эндемичных районов. Ракообразных следует употреблять в пищу только после длительной (не менее 15 минут) высокотемпературной обработки. Необходимо тщательное мытье рук и посуды, использовавшейся при чистке ракообразных. При купании в открытых пресноводных водоемах эндемичных районов следует избегать заглатывания воды. Для питья может быть использована только кипяченая или фильтрованная вода [1, 5, 8, 18].

Литература/References:

1. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей. Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб: ООО «Издательство «Фолиант», 2006:592.
[Parasitic diseases of humans (protozoan and helminthiasis): A guide for physicians. Under. ed. V.P. Sergiev, Yu.V. Lobzin,

- S.S. Kozlov. SPb: ООО «Foliant Publishing House», 2006: 592. (In Russ.)
2. Чебышев Н.В. Медицинская паразитология: Учебное пособие. М.: Медицина, 2012:304.
[Chebyshev N.V. Medical parasitology: a textbook. M.: Medicine, 2012: 304. (In Russ.)]
3. Database NCBI (National Center for Biotechnology Information) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/>).
4. Database UniProt (Universal Protein Resource) (<https://www.uniprot.org/taxonomy/>).
5. Kong Y., Doanh P.N., Nawa Y. Paragonimus. In: Biology of Food-borne Parasites, Edited by L. Xiao, U. Ryan, Y. Feng, CRC Press, 2015:445–462.
6. Суханова Г.И., Каминский Ю.В. Парагонимоз: Типичная и ларвальная формы, клиника, патологическая анатомия, диагностика, лечение. Под ред. О.Г. Полушина. Владивосток, 1998:136.
[Sukhanova G.I., Kaminskiy Yu.V. Paragonimiasis: Typical and larval forms, clinical picture, pathological anatomy, diagnosis, treatment. Ed. O.G. Half bus. Vladivostok, 1998:136. (In Russ.)]
7. Muller R. Worms and Human Disease. Second Edition. CABI Publishing, Wallingford, Oxon, UK, 2002.
8. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: parasitoses. 3rd ed. Washington, D.C.: PAHO, 2003.
9. Doanh P.N., Hien H.V., An P.T., Tu L.A. Development of lung fluke, *Paragonimus heterotremus*, in rat and mice, and the role of paratenic host in its life cycle. *Academia Journal of Biology*. 2015. 37(3):265–271.
10. Найт Р. Паразитарные болезни; пер. с англ. М.: Медицина, 1985: 416.
[R. Night. Parasitic diseases; per. from English. M.: Medicine, 1985: 416. (In Russ.)]
11. Despommier D.D., Gwadz R.W., Griffin D.O. et al. Parasitic Diseases. 6th ed. New York, Inc., 2017.
12. Garcia L.S. Diagnostic medical parasitology. 5th ed. Washington, D.C., ASM Press, 2007.
13. Гаевская А.В. Мир паразитов человека. I. Трематоды и трематодозы пищевого происхождения. Севастополь: ЭКОСИ-Гидрофизика, 2015:410.
[Gaevskaya A.V. The world of human parasites. I. Trematodes and trematodes of food origin. Sevastopol: ECOSI-Hydrophysics, 2015: 410. (In Russ.)]
14. Doanh P.N., Horii Y., Nawa Y. *Paragonimus* and Paragonimiasis in Vietnam: an Update. *Korean J. Parasitol*. 2013. 51(6):621–627.
15. Gong Z., Miao R., Shu M. et al. Paragonimiasis in Children in Southwest China: A retrospective case reports review from 2005 to 2016. 2017. *Medicine*. 96(25): e7265.
16. Nagayasu E., Yoshida A., Hombu A. et al. Paragonimiasis in Japan: A Twelve-year Retrospective Case Review (2001–2012). *Intern. Med*. 2015. 54:179–186.
17. Singh T.S., Sugiyama H., Rangsiroji A. *Paragonimus* & paragonimiasis in India. *Indian J. Med. Res*. 2012. 136:192–204.
18. МУ 3.2.3463-17 «Профилактика дальневосточных трематодозов».
[МУ 3.2.3463-17 «Prevention of Far Eastern trematodes». (In Russ.)]
19. Calvopiña M., Romero D., Castañeda B. et al. Current status of *Paragonimus* and paragonimiasis in Ecuador. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2014. 109(7):849–855.
20. Diaz J. H. Paragonimiasis Acquired in the United States: Native and Nonnative Species. *Clin. Microbiol. Rev*. 2013. 26(3): 493–504.
21. Procop G. W. North American Paragonimiasis (Caused by *Paragonimus kellicotti*) in the Context of Global Paragonimiasis. *Clin. Microbiol. Rev*. 2009. 22(3):415–446.
22. Vélez C.A.L. Caracterización morfológica y molecular de *Paragonimus caliensis* Little 1968 y *Paragonimus mexicanus* Miyazaki & Ishii 1968 (Digenea: Paragonimidae) en Colombia. Tesis Doctoral. Programa de Doctorado en Parasitología Humana y Animal. Colombia, València, 2018.
23. Aka N. A., Adoubryn K., Rondelaud D., Dreyfuss G. Human Paragonimiasis in Africa. *Ann. Afr. Med*. 2008. 7(4):153–162.
24. Singh T. S., Zaman F. A., Sugiyama H. Epidemiology and Laboratory Diagnosis of Paragonimiasis. *IJCMAAS*. 2017. 16(1):17–27.
25. Qisheng W., Liming H., Liang L. Diagnosis and Treatment of Hemorrhagic Cerebral Paragonimiasis: Three Case Reports and Literature Review. *Turk Neurosurg*. 2018; doi:10.5137/1019-5149JTN.22666-18.3
26. Xia Y., Ju Y., Chen J., You C. Hemorrhagic Stroke and Cerebral Paragonimiasis. *Stroke*. 2014. 45:3420–3422. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007267>.
27. Kodama M., Akaki M., Tanaka H. et al. Cutaneous paragonimiasis due to triploid *Paragonimus westermani* presenting as a non-migratory subcutaneous nodule: a case report. *J Med Case Rep*. 2014. 8:346. doi:10.1186/1752-1947-8-346
28. Wang X., Zheng X., Huang J. Cerebral paragonimiasis with subcutaneous paragonimiasis on the face: a case of ectopic paragonimiasis in a child. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2018. 11(3):2877–2881.
29. Im J.-G., Kong Y., Shin Y. M. Pulmonary Paragonimiasis: Clinical and Experimental Studies. *RadioGraphics*. 1993. 13:575–586.
30. Xia Y., Chen J., Chen L.Y. Intraorbital paragonimus infection. *Indian J. Ophthalmol*. 2019. 67(10):1736. doi:10.4103/ijo.IJO_295_19.
31. Wang W.J., Xin Y.J., Robinson N.L. et al. Intraocular paragonimiasis. *Br. J. Ophthalmol*. 1984. 68:85–88.
32. Im J.-G., Whang H. Y., Kim W. S. Pleuropulmonary Paragonimiasis: Radiologic Findings in 71 Patients. *AJR*. 1992. 159:39–43.
33. Sah S. K., Du S., Liu Y. Imaging findings of *Paragonimus westermani*. *Radiology of Infectious Diseases*. 2016:1–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrid.2016.01.008>.
34. Henry T.S., Lane M.A., Weil G.J. et al. Chest CT Features of North American Paragonimiasis. *AJR*. 2012. 198(5):1076–1083.
35. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
[State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (In Russ.)]

Статья поступила 29.12.2020

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.

К вопросу о гипердиагностике пневмоний у детей в первичном звене

В. С. СОБОЛЕНКОВА, С. Ю. ФЕДОРОВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, г. Тула, РФ

Диагностика пневмоний у детей до сих пор является дискуссионным вопросом. В последнее время наблюдается рост гипердиагностики пневмоний и, как следствие, частое и необоснованное назначение антибактериальной терапии, что способствует формированию антибиотикорезистентности в будущем.

В статье анализируются вопросы верификации пневмоний на современном этапе, а также приводятся примеры собственного наблюдения по причинам гипердиагностики данного заболевания.

Ключевые слова: пневмония, дети, диагностика

On the issue of overdiagnosis of pneumonia in children in primary care

V. S. Sobolenkova, S. Yu. Fedorov

Tula State University, Medical Institute, Tula, Russia

Diagnosis of pneumonia in children is still a debatable issue. Recently, the increase in overdiagnosis has been of pneumonia and, as a result, frequent and unjustified prescription of antibacterial therapy, forming antibiotic resistance in the future. The article analyzes the issues of verification of pneumonia, and also provides data of our own observation about the overdiagnosis of this disease.

Keywords: pneumonia, children, diagnostics

Для цитирования: В. С. Соболенкова, С. Ю. Федоров. К вопросу о гипердиагностике пневмоний у детей в первичном звене. Детские инфекции. 2021; 20(3):55-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-55-57

For citation: V. S. Sobolenkova, S. Yu. Fedorov. On the issue of overdiagnosis of pneumonia in children in primary care. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):55-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-55-57

Информация об авторах:

Соболенкова Виктория Сергеевна (Victoria Sobolenkova, PhD, Associate Professor), к.мн, доцент кафедры поликлинической терапии медицинского института, Тульский государственный университет; sobolenkovavictoria@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7125-9325>

Федоров Сергей Юрьевич (Sergey Fedorov, PhD, Associate Professor), к.мн, доцент кафедры поликлинической терапии медицинского института, Тульский государственный университет; sufedorov.1955@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1389-6235>

Пневмонией российские исследователи называют «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным при наличии инфильтративных или очаговых изменений на рентгенограмме» [1].

Диагностика пневмоний в педиатрической практике до настоящего времени вызывает значительные трудности. На амбулаторном этапе педиатров поражает сочетание таких жалоб, как фебрильная лихорадка и кашель, особенно свыше 4 суток. Если при аускультации легких определяются побочные шумы, врачи склонны переоценивать такие явления в пользу пневмонии. Алгоритм действий врача первичного звена обычно сводится к направлению ребенка на рентгенографию органов грудной клетки. Данные лучевого исследования легких могут трактоваться ошибочно и приводить к гипердиагностике пневмоний.

На сегодняшний день трудной задачей является определение возбудителя пневмонии из респираторного тракта. Наиболее частым типичным возбудителем внебольничной пневмонии у детей считаются *Streptococcus pneumoniae*, реже — *Haemophilus influenzae* [2, 3, 4]. Выявление возбудителя респираторной инфекции у детей имеет сложности и нередко не проводится в условиях амбулаторного лечения. Бактериоскопия мокроты с окраской по Граму, которая

является обязательным экспресс-методом у взрослых, сложна в исполнении у детей, так как затруднен правильный сбор мокроты и велик риск получения неинформативного образца. Бактериологический посев из ротоглотки, часто выполняемый у маленьких пациентов с пневмонией, может быть мало информативен [2]. Для оценки риска развития бактериальных пневмоний у детей предлагается определение прокальцитонина. Высокий уровень прокальцитонина определяется в случае бактериального агента, исключая роль атипичных возбудителей [5]. Для диагностики атипичных пневмоний используют определение иммуноглобулинов классов М и G к хламидиям и микоплазмам, а также метод ПЦР.

Широко применяется метод ПЦР и для выявления вирусов у больных пневмонией. Однако обнаружение вируса у больного с пневмонией может означать не только его этиологическую роль, но и отвечать за поражение только верхнего респираторного тракта, персистенцию вируса [6, 7, 8]. У детей в случае бессимптомного носительства обнаруживаются различные вирусы (от 15 до 23%). Случаи выявления у пациентов без клинических проявлений вирусов гриппа, метапневмовируса человека, респираторно-синтициального вируса (РСВ) редки, и обнаружение их у больных с пневмонией предполагает ведущую роль в возникновении пневмонии [9, 10]. Однако у детей с бронхолегочной дисплазией заболевание РСВ-инфек-

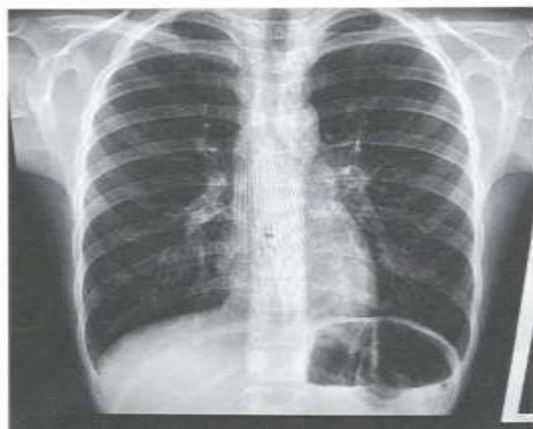


Рисунок 1. Пациентка К.К., 9 лет, направляющий диагноз двусторонней пневмонии снят

Figure 1. Patient K.K., 9 years old, the directing diagnosis of bilateral pneumonia was withdrawn

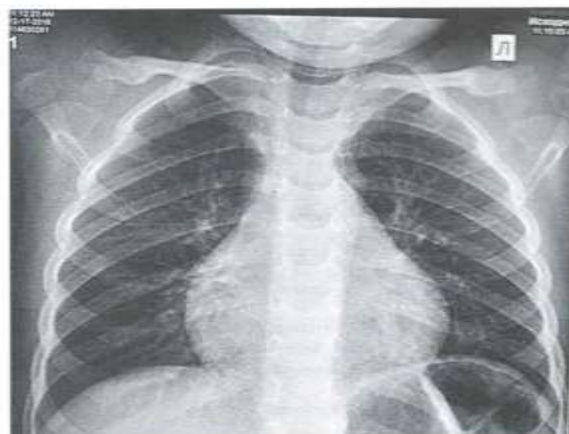


Рисунок 2. Пациент Г.Т., 4 года, диагноз левосторонней пневмонии снят, пролечен как острый бронхит

Figure 2. Patient G.T., 4 years old, diagnosis of left-sided pneumonia removed, treated for acute bronchitis

цией может вызывать осложнения со стороны дыхательной системы.

Бронхолегочная дисплазия развивается у недоношенных новорожденных и характеризуется поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол. Этот диагноз правомочен у детей до трехлетнего возраста. Осложнениями бронхолегочной дисплазии являются эмфизема, облитерирующий бронхиолит, пневмосклероз. Такие изменения в легких могут сохраняться в зрелом возрасте. Усугубляет течение заболевания присоединение вирусной инфекции, особенно это касается пациентов с тяжелым течением, у которых РСВ-инфекции являются причиной развития тяжелых бронхиолитов [11].

Традиционные модели, объясняющие патогенетические моменты возникновения пневмонии, сводятся к описанию проникновения и размножения в нижних дыхательных путях одного значимого микробного агента, которым в детском возрасте чаще выступает *Streptococcus pneumoniae* [8]. Также выявляются ассоциации бактерий и вирусов у детей, переносящих пневмонию. Так, у пациентов в возрасте от 6 мес. до 5 лет выявлялись ассоциации *Actinomyces*, *Veillonella* и *Rothia*; а у пациентов от 5 до 10 лет — множество грамположительных форм. Кроме того, тяжелое течение пневмоний среди детей коррелировало с преобладанием грамотрицательной микрофлоры [4].

Достаточно противоречивые данные по диагностике «атипичных» возбудителей пневмоний. Так, серологическая диагностика текущей микоплазменной пневмонии оказывается возможной в 30–60% случаев. Отмечается также частое бессимптомное носительство «атипичных» агентов (в особенности — *Chl. pneumoniae*), поэтому выявление данных возбудителей при пневмо-

нии не всегда можно рассматривать как причинный фактор воспаления в дыхательных путях [12].

Что же касается новой коронавирусной инфекции, то спустя год наблюдений можно говорить о малой части детей, заболевающих пневмонией при инфицировании SARS-CoV-2 [13]. А бактериальная этиология по-прежнему играет ведущую роль в развитии внебольничной пневмонии [14].

Цель исследования: описать примеры гипердиагностики пневмоний у детей врачами первичного звена.

Материалы и методы исследования

Обследовано 15 пациентов, направленных амбулаторно к пульмонологу с диагнозом «Пневмония». Данный диагноз был поставлен на основании клинических данных и результатов рентгенограммы органов грудной клетки. Этиологическая расшифровка пневмонии на амбулаторном этапе не проводилась. Все дети осмотрены пульмонологом на 2–5 день от постановки диагноза «Внебольничная пневмония».

Результаты и их обсуждение

За консультацией пульмонолога в 2019 г. по поводу пневмонии обратилось 15 детей в возрасте от 6 месяцев до 11 лет. При обследовании у всех детей имелся кашель средней интенсивности (8–10 эпизодов за день) или незначительный (до 5 эпизодов); лихорадка и синдром интоксикации отсутствовали изначально. При физикальном исследовании только у 5 детей выявлены изменения при аускультации легких в виде локальных влажных хрипов. При пульсоксиметрии уровень оксигенации соответствовал 97–98%. При лабораторном исследовании в общем анализе крови обнаруживалось умеренное повышение СОЭ — у 2 больных; повышения СРБ не выявлено ни у одного пациента. Описательная картина рентгенограммы органов грудной клетки у 12 детей была представлена в

виде обогащения легочного рисунка, изменения в области корней легких, что, видимо, расценивалось изначально как бронхопневмония. После детального анализа клинической и рентгенологической картины, пульмонологом детям была назначена терапия простого бронхита и гиперсенситивного кашлевого синдрома с хорошим эффектом (рис. 1, 2). Двое детей консультированы фтизиатром с дальнейшей туберкулинодиагностикой, диагноз туберкулез отвергнут.

У 3 пациентов, наблюдающихся по бронхолегочной дисплазии и перенесших от 1 до 2 пневмоний в раннем анамнезе, выявлено обогащение легочного рисунка и локальное уплотнение легочного поля. Эти данные были расценены врачами первичного звена как пневмония, а не как пневмосклероз. После проведения компьютерной томографии получено подтверждение диагноза пульмонолога «Пневмосклероз».

Заключение

Таким образом, диагностика пневмоний у детей требует детального подхода. С введением обязательной вакцинации против *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* во многих странах отмечается снижение как заболеваемости пневмонией, так и количества госпитализаций по поводу данного заболевания [15]. С учетом стандартов медицинской помощи по специальности «Амбулаторно-поликлиническая педиатрия» в сомнительных случаях участковыми врачами должна быть назначена консультация пульмонолога [9].

Ведение пациентов с бронхолегочной дисплазией требует более тщательного отношения в связи с возможным ранним возникновением пневмофиброза, при обследовании таких детей для визуализации возможно использовать и компьютерную томографию легких.

Литература/References:

1. Гелпе Н.А., Разинова Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Новая рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Трудный пациент. 2009; 1(2). [Gelpe N.A., Razinova N.N., Volkov I.K., Mizernitsky Yu.L. New working classification of the main clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. *Trudnyy Patsiyent=Difficult Patient*. 2009; 1(2). (In Russ.)]
2. Внебольничная пневмония у детей: Клинические рекомендации. Москва: Оригинал-макет, 2015:64. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines. Moskva: Original-maket, 2015:64. (In Russ.)]
3. Gadsby N.J., Russell C.D., McHugh M.P., Mark H., Conway Morris A., Laurenson I.F., Hill A.T., Templeton K.E. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1; 62(7):817–823.
4. Michelow I.C., Olsen K., Lozano J., Rollins N.K., Duffy L.B., Ziegler T., Kaupila J., Leinonen M., McCracken G.H. Jr. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004 Apr; 113(4):701–7.
5. Stockmann C., Ampofo K., Killpack J., Williams D.J., Edwards K.M., Grijalva C., et al. Procalcitonin accurately identifies hospitalized children with low risk of bacterial community-acquired pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Feb 3. doi: 10.05.2021
6. Jansen R.R., Wieringa J., Koekkoek S.M. et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol*. 2011; 49:2631–6.
7. Jartti T., Jartti L., Peltola V., Maris M., Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects; asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:1103–7.
8. Lieberman D., Shimon A., Shemer-Avni Y., Keren-Naor A., Shtainberg R., Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010; 138:811–6.
9. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия. Стандарты медицинской помощи. Сост. А.С. Деметьев, Н.И. Журавлева, С.Ю. Кочетков, Е.Ю. Чепанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 480. [Outpatient and polyclinic pediatrics. Medical standards. Compiled by A.S. Demytyev, N.I. Zhuravleva, S.Yu. Kochetkov, E.Yu. Chepanov. M.: GEOTAR-Media, 2016:480. (In Russ.)]
10. Self W.H., Williams D.J., Zhu Y., Ampofo K., Pavia A.T., Chappell J.D., et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia External. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 February 2016; 213(4):584–591.
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Давыдова И.В., Овсянников Д.Ю., Иванов Д.О., Бойцова Е.В., Яцык Г.В., Антонов А.Г., Ионов О.В., Рындин А.Ю., Гребенников В.А., Солдатова И.Г., Чубарова А.И. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. Педиатрическая фармакология, 2016; 13(4):319–333. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N., Davydova I.V., Ovsyannikov D.Yu., Ivanov D.O., Boytsova E.V., Yatsyk G.V., Antonov A.G., Ionov O.V., Ryndin A.Yu., Grebennikov V.A., Soldatova I.G., Chubarova A.I. Management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatricheskaya Farmakologiya=Pediatric Pharmacology*, 2016; 13(4): 319–333. (In Russ.)]
12. Синопольников А.И. «Атипичные» возбудители и «атипичная» пневмония. Пульмонология и аллергология, 2010; 3: 10–14. [Sinopolnikov A.I. «Atypical» pathogens and «atypical» pneumonia. *Pulmonology and Allergology*, 2010; 3:10–14. (In Russ.)]
13. Pathak E.B., Salem J.L., Sobers N. et al. COVID-19 in children in United States: intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Health Manag. Pract*. 2020. 26:325–333.
14. Зайцева О.В., Зайцева С.В., Локшина Э.Э., Куликова Е.В., Шолохова Т.Ю., Беляева Т.Ю., Хаспекоев Д.В., Ткаченко Н.В., Баркинхоев А.Т., Томилова А.Ю. Опасное соседство. *Status praesens*, 2021; 1(74), 03:68–74. [Zaitseva O.V., Zaitseva S.V., Lokshina E.E., Kulikova E.V., Sholokhova T.Yu., Belyaeva T.Yu., Haspekoev D.V., Tkachenko N.V., Barkinkhaev A.T., Tomilova A.Yu. Dangerous neighborhood. *Status praesens*, 2021; 1(74), 03: 68–74. (In Russ.)]
15. Koshy E., Murray J., Bottle A., Sharland M., Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax*. 2010; 65:770–4.

Статья поступила 06.09.2021

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.

Влияние режима самоизоляции на распространенность инфекционных заболеваний у детей, проживающих в городской и сельской местности

Т. А. БРИТКОВА, П. В. ИСАЕВА, Г. Ф. НИЗАМОВА

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

Актуальность: инфекционные заболевания являются одной из наиболее актуальных проблем в педиатрии, в частности, пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на общество и здравоохранение.

Цель работы: провести анализ частоты инфекционных заболеваний у детей Удмуртской республики в период пандемии новой коронавирусной инфекции на примере сельской и городской местности.

Материалы и методы: проведен статистический анализ официальной медицинской документации (форма N 12) БУЗ УР «Можгинская районная больница МЗ УР» и БУЗ УР «Алнашская районная больница МЗ УР» за 2019 – 2020 годы заболеваемости детей инфекционной патологией до 14 лет включительно.

Результаты: по результатам исследований, частота инфекционных заболеваний снизилась: в г. Можга сократилось на одну треть (33%) по сравнению с предыдущим годом (13 889 и 9318 случаев); в с. Алнаши наблюдалось более значительное сокращение в 2 раза (3618 и 1513 случаев соответственно). Темп убыли заболеваемости в г. Можга составил 33%. Максимальные значения прослеживаются среди следующих нозологий: грипп, вирусные гепатиты, менингококковые инфекции (темпы убыли составили 100%). В с. Алнаши темпы убыли – 58%, наибольшие показатели у ларингитов и трахеитов (темпы убыли составили 73%). Тенденция снижения инфекционной патологии в период пандемии аналогична в городской и сельской местности.

Заключение: ограничительные меры против COVID-19 способствовали снижению заболеваемости инфекционной патологией, в большей степени передающейся воздушно-капельным путем, но также распространяющейся фекально-оральным и контактно-бытовым путями. Изучение особенностей частоты инфекционных заболеваний в период самоизоляции может помочь врачам в контроле уровня заболеваемости в будущем.

Ключевые слова: дети, пандемия, самоизоляция, заболеваемость, темп убыли, темп прироста

The influence of the self-isolation regime on the prevalence of infectious diseases in children living in urban and rural areas

T. A. Britkova, P. V. Isaeva, G. F. Nizamova

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of The Russian Federation, Russia

Relevance: Infectious diseases are one of the most pressing problems in pediatrics, in particular the COVID-19 pandemic has had a huge impact on society and health.

Purpose of the work: to analyze the frequency of infectious diseases in children of the Udmurt Republic during a pandemic of a new coronavirus infection using the example of rural and urban areas.

Materials and methods: a statistical analysis of the official medical documentation (form No. 12) of the Udmurt Republic «Mozhginskaya regional hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic» and the Budgetary Establishment of Health of the Udmurt Republic Alnash District Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic for 2019–2020 for children with infectious diseases up to 14 years old inclusive was carried out.

Result: the incidence of infectious diseases decreased: in Mozhga it decreased by one third (33%) compared to the previous year (13889 and 9318 cases); in Alnash experienced a more significant reduction in 2 times (3618 and 1513 cases, respectively). The rate of decline in Mozhga was 33%. The maximum values are traced among the following nosologies: influenza, viral hepatitis, meningococcal infections (the rate of decline was 100%). In Alnash, the rate of decline was 58%, the highest rates were in laryngitis and tracheitis (the rate of decline was 73%). The downward trend in infectious pathology during a pandemic is similar in urban and rural areas.

Conclusion: restrictive measures against COVID-19 contributed to a decrease in the incidence of infectious pathology, which is more transmitted by airborne droplets, but also spread by fecal-oral and contact-household routes. Studying the characteristics of the incidence of infectious diseases during the period of self-isolation can help doctors control the level of morbidity in the future.

Keywords: children, pandemic, lockdown, morbidity, decline rate, growth rate

Для цитирования: Т. А. Бриткова, П. В. Исаева, Г. Ф. Низамова. Влияние режима самоизоляции на распространенность инфекционных заболеваний у детей, проживающих в городской и сельской местности. Детские инфекции. 2021; 20(3):58–60. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-58-60

For citation: T. A. Britkova, P. V. Isaeva, G. F. Nizamova. The influence of the self-isolation regime on the prevalence of infectious diseases in children living in urban and rural areas. Detskie Infektsii = Children's Infections. 2021; 20(3):58–60. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-32-58-60

Информация об авторах:

Бриткова Татьяна Александровна (T. Britkova, PhD), к.м.н., доцент, Ижевская государственная медицинская академия; Izhevsk State Medical Academy, Russia; bras@udm.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3315-233X>

Исаева Полина Владимировна (P. Isaeva), студентка лечебного факультета, ИГМА, г. Ижевск; Izhevsk State Medical Academy, Russia; polina.polina.isaeva.1997@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2895-4255>

Низамова Гузалия Фирузовна (G. Nizamova), студентка лечебного факультета, ИГМА, г. Ижевск; Izhevsk State Medical Academy, Russia; nizamova.guzalia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8729-6507>

Новый тип коронавируса был обнаружен в Ухане (Китай) в декабре 2019 года. Вирус был назван коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), а связанное с ним заболевание признано вспышкой пандемией 11 марта

2020 г. [1].

SARS-CoV-2 быстро распространился по всему миру, что вынудило Всемирную организацию здравоохранения признать пандемию 11 марта 2020 г. [2].

В ответ на растущую пандемию COVID-19 был введен режим самоизоляции в Удмуртской Республике, который продлился с 31 марта по 11 июня 2020 года [3].

Социальное дистанцирование доказало свою эффективность в снижении частоты новых случаев инфекции SARS-CoV-2 [4]. Однако, реализация санитарных мер на национальном уровне также повлияла на распространённость других инфекционных заболеваний [5].

Цель работы: провести анализ частоты инфекционных заболеваний у детей Удмуртской республики в период пандемии новой коронавирусной инфекции в 2019 и 2020 гг. на примере сельской и городской местности.

Материалы и методы исследования

Для оценки распространения инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19 произведено сравнение показателей заболеваемости в детской популяции за период март — декабрь 2019–2020 гг.

Проведен статистический анализ официальной медицинской документации (форма N 12) БУЗ УР «Можгинская районная больница МЗ УР» и БУЗ УР «Алнашская районная больница МЗ УР» за 2019 — 2020 годы заболеваемости детей инфекционной патологией в возрасте до 14 лет включительно.

Результаты и их обсуждение

По анализу медицинской документации БУЗ УР «Можгинская районная больница МЗ УР» в 2019 г. у детей было диагностировано 13 889 случаев инфекционных болезней, в 2020 г. — 9318 случаев; кишечные инфекции — 23 и 42 случая соответственно; острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП) — 12 091 и 8308 случаев соответственно; острый ларингит и трахеит — 471 и 226 случаев соответственно; пневмонии — 342 и 158 случаев соответственно; острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей (ОРИ НДП) — 958 и 584 случаев соответственно; в 2019 г. были зарегистрированы по одному

случаю менингококковой инфекции; вирусного гепатита; гриппа. За данный период не были выявлены случаи стрептококковых пневмоний. Частота инфекционных заболеваний снизилась в г. Можга на одну треть. Темп убыли составил в г. Можга 33%. Темп прироста и темп убыли по отдельным нозологиям представлен в таблице 1.

По анализу медицинской документации БУЗ УР «Алнашская районная больница МЗ УР» в 2019 г. у детей было диагностировано 3618 случаев инфекционных и паразитарных болезней, в 2020 г. — 233 случая; кишечные инфекции — 77 и 33 случая соответственно; ОРИ ВДП — 2741 и 1113 случаев соответственно; острый ларингит и трахеит — 77 и 21 случай соответственно; ОРИ НДП — 268 и 113 случаев соответственно. За данный период не были выявлены случаи стрептококковых пневмоний, вирусного гепатита, гриппа и менингококковой инфекции. Заболеваемость в сравнении с прошлым годом снижалась практически в два раза (196%). Темп убыли составил в с. Алнаши 58%. Темп убыли по отдельным нозологиям представлен в таблице 2.

Таким образом, в городе Можга наблюдается снижение заболеваемости инфекционной патологией среди детей в сравнении с предыдущем годом практически в три раза. Наиболее часто диагностировались ОРИ ВДП, затем — ОРИ НДП, острый ларингит и трахеит, а так же пневмонии.

В с. Алнаши также наблюдалось снижение заболеваемости в сравнении с предыдущем годом практически в два раза (196%). Прослеживается та же тенденция, как и в г. Можге, однако пневмонии диагностировались намного реже, нежели кишечные инфекции.

Темп убыли в г. Можга составил 33% с наибольшим значением по гриппу, вирусным гепатитам, менингококковой инфекции (темпы убыли составили 100%). Положительный темп прироста диагностировался только по кишечным инфекциям.

Таблица 1. Заболеваемость за 2019–2020 год в г. Можга
Table 1. Morbidity for 2019–2020 in Mozhga

Год/year	2019	2020	Темп прироста (убыли)/ Growth rate (decrease)
Кишечные инфекции/ intestinal infections	23	42	+ 87%
Менингококковые инфекции/ meningococcal disease	1	0	–100%
Вирусные гепатиты/ hepatitis virus	2	0	–100%
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей/ acute infectious diseases of upper respiratory tract	12091	8308	–23%
Острый ларингит и трахеит/ acute laryngitis and tracheitis	471	226	–52%
Грипп/ influenza	1	0	–100%
Пневмония/ pneumonia	342	158	–54%
Острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей/ acute infectious diseases of lower respiratory tract	958	584	–39%
Всего/ Total	13889	9318	–33%

Таблица 2. Заболеваемость за 2019–2020 год в с. Алнаши
Table 2. Morbidity for 2019–2020 in Alnash

Год/year	2019	2020	Темп прироста (убыли)/ Growth rate (decrease)
Кишечные инфекции/ intestinal infections	77	33	–57%
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей/ acute infectious diseases of upper respiratory tract	2741	1113	–59%
Острый ларингит и трахеит/ acute laryngitis and tracheitis	77	21	–73%
Острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей/ acute infectious diseases of lower respiratory tract	268	113	–58%
Всего/ Total	3618	1513	–59%

Темп убыли инфекционной патологии в с. Алнаши составил 58%, среди которой на первом месте были острый ларингит и трахеит (темп убыли составил 73%).

Согласно литературным данным [5], на снижение заболеваемости влияют следующие факторы: закрытие школ, детских садов и других мест массового пребывания людей (предприятия общественного питания, развлекательные комплексы), что привело к немедленному и резкому сокращению контактов между детьми; а также реализация санитарных мер — обработка рук, ограничения на поездки, закрытие школ, обязательное использование масок для лица, физическое дистанцирование.

Опасность заражения COVID-19 и нежелание повышать нагрузку на органы здравоохранения также заставили родителей по-возможности воздерживаться от обращения за медицинской помощью.

Во время изоляции уход за детьми совмещался с профессиональной деятельностью родителей на дому.

Заключение

Таким образом, результаты ретроспективного исследования свидетельствуют о заметном уменьшении заболеваемости различной инфекционной патологией среди детей в период пандемии.

Так, частота инфекционных заболеваний среди детей в г. Можга сократилось на одну треть по сравнению с предыдущим годом (13 889 и 9318 случаев соответственно). Темп убыли инфекционной заболеваемости в г. Можга составил 33%, при этом среди следующих нозологий — грипп, вирусные гепатиты, менингококковые инфекции — достигал 100%.

В с. Алнаши наблюдалось более значительное (в 2 раза) сокращение частоты инфекционной заболеваемости (3618 и 1513 случаев соответственно), что может быть связано с низкой плотностью населения в селе. Темп убыли составил 58%, наибольшие показатели наблюдались по ларингитам и трахеитам (темп убыли 73%).

Тенденция снижения инфекционной патологии по нозологиям в период пандемии в целом аналогична в городской и сельской местности.

Ограничительные меры против COVID-19 в большей степени способствовали снижению заболеваемости инфекционной патологией, передающейся воздушно-капельным путем, но также и распространяющейся фекально-оральным и контактно-бытовым путями. Снижение заболеваемости может быть связано с реализацией

санитарных мер: обработкой рук, частичным ограничением поездок, обязательным ношением масок, физическим дистанцированием. Изучение особенностей частоты инфекционных заболеваний в период самоизоляции может помочь врачам в контроле уровня заболеваемости в будущем.

Литература/References:

1. Распоряжение главы Удмуртской Республики от 11 июня 2020 года № 127-РГ «О внесении изменения в распоряжение Главы Удмуртской Республики от 18 марта 2020 года № 42-РГ «О введении режима повышенной готовности и об отдельных мерах по снижению риска распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) на территории Удмуртской Республики».
[Rasporyazhenie glavy Udmurtskoj Respubliki ot 11 iyunya 2020 goda № 127-RG «O vnesenii izmeneniya v rasporyazhenie Glavy Udmurtskoj Respubliki ot 18 marta 2020 goda № 42-RG «O vvedenii rezhima povyshennoj gotovnosti i ob otdel'nyh merah po snizheniyu riska rasprostraneniya novoj koronavirusnoj infekcii (2019-nCoV) na territorii Udmurtskoj Respubliki». (In Russ)]
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020 [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D%2D-11-march-2020>
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020, 5:536–544.
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
4. Sen-Crowe B., McKenney M., Boneva D., Elkbuli A.A. State overview of COVID19 spread, interventions and preparedness. *Am J Emerg Med.* 2020, 38(7):1520–1523.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.020>.
5. Kruizinga M.D., Peeters D., van Veen M., van Houten M., Wieringa J., Noordzij J.G., Bekhof J., Trammer-Stranders G., Vet N.J., Driessen G.J.A. The impact of lockdown on pediatric ED visits and hospital admissions during the COVID19 pandemic: a multicenter analysis and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2021, 15:1–9.
<https://doi.org/10.1007/s00431-021-04015-0>.

Статья поступила 19.05.2021

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.

Роль медицинских профилактических осмотров в обязательной диспансеризации детей в Азербайджане

З. М. МУСТАФАЕВА

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А. Алиева, Баку

В 2014 году в Азербайджане законодательно внедрена обязательная диспансеризация детского населения. При этом особое внимание службами здравоохранения уделено именно профилактическим мероприятиям для раннего выявления заболеваний и различных патологических состояний, что будет предопределять как состояние здоровья современных детей, а также и качество их жизни в будущем.

С целью повышения эффективности обязательной диспансеризации были проанализированы показатели заболеваемости детского населения Азербайджана по результатам профилактических медицинских осмотров за период 2014–2019 гг.

Ключевые слова: дети, обязательная диспансеризация, профилактические медицинские осмотры, заболеваемость, структура заболеваемости, возрастные группы

The role of preventive medical examinations in obligatory clinical check-ups of children in Azerbaijan

Z. M. Mustafayeva

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku

In 2014, obligatory medical check-ups of the child population were legislatively introduced in Azerbaijan. At the same time, for the early detection of diseases and various pathological conditions, health services of the country paid special attention to precisely preventive measures which will predetermine both the state of child health, as well as the quality of their life in the future.

In order to increase the efficiency of obligatory medical check-ups, the morbidity rates of the child population of Azerbaijan were analyzed based on the results of preventive medical examinations for the period 2014–2019.

Keywords: children, obligatory clinical check-ups, preventive medical examinations, morbidity, morbidity structure, age groups

Для цитирования: З. М. Мустафаева. Роль медицинских профилактических осмотров в обязательной диспансеризации детей в Азербайджане. Детские инфекции. 2021; 20(3):61–63. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-61-63

For citation: Z. M. Mustafayeva. The role of preventive medical examinations in obligatory clinical check-ups of children in Azerbaijan. *Det'skie Infektsii*=Children's Infections. 2021; 20(3):61–63. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-61-63

Информация об авторах:

Мустафаева З. М. (Z. M. Mustafayeva), докторант, Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей имени А. Алиева, Баку; zackiyam@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4973-4262>

С целью улучшения состояния здоровья детского населения и обеспечения качественной медицинской помощью в Азербайджане был утвержден Закон «Об обязательной диспансеризации детей» и с 2014 года внедрена система обязательной диспансеризации детей. Как известно, диспансеризация, являясь методом активного динамического наблюдения за состоянием здоровья детей, осуществляет проведение лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий [1, 2, 3, 4]. Для организации обязательной диспансеризации службами здравоохранения определяются группы детей по возрастам, осуществляется комплексная оценка состояния их здоровья, проводятся лечебно-оздоровительные мероприятия и наблюдение за детьми с установленным диагнозом заболевания или функционального отклонения [5, 6].

Одним из важных требований диспансеризации является проведение профилактических осмотров в декретированные сроки [7].

На основании принятых нормативно-правовых актов в стране, с целью раннего выявления заболеваний для различных возрастных групп детей разрабатывается план проведения диспансеризации, который включает осмотр врачей различных специальностей и

проведение диагностических исследований с целью оценки состояния и формирования групп здоровья детей [8].

При проведении профилактических осмотров используется именно показатель патологической пораженности, характеризующий уровень заболеваемости, распространенность хронической патологии, наличие функциональных нарушений, а также выявление различных патологических состояний [9].

Изучение проблемы заболеваемости детского населения позволяет разрабатывать и оценивать эффективность организационных, профилактических и лечебных мероприятий [10].

Целью исследования являлось изучение заболеваемости для оценки качества профилактических осмотров детского населения Азербайджана.

Материалы и методы исследования

Источником исследования стали годовые статистические отчеты о деятельности детских амбулаторно-поликлинических учреждений Азербайджана за период 2014–2019 гг. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладного пакета Microsoft Excel 2007, STATISTICA 7.0.

Результаты и их обсуждение

Нами была изучен уровень и структура заболеваемости среди детского населения Азербайджана за 2014–2019 гг. (табл. 1).

Анализ данных, представленных в таблице 1, характеризуется тенденцией незначительного снижения общей заболеваемости за исследуемый период, а также ростом показателя заболеваемости по следующим классам заболеваний, а именно «Психические расстройства и расстройства поведения» — с 1,07 на 1000 детского населения в 2014 г. до 1,36 на 1000 детей в 2019 г. и «Болезни мочеполовой системы» — с 7,18 на 1000 в 2014 г. до 9,12 на 1000 в 2019 г. Темп роста по этим болезням увеличился за исследуемый период на 21%. Рост заболеваемости за 2014–2019 гг. произошел также по «Болезням глаза и его придаточного аппарата» — с 13,37 на 1000 в 2014 г. до 16,04 на 1000 в 2019 г., при этом темп роста по этим заболеваниям за 5 лет увеличился на 17%, «Болезням крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» — с 12,38 на 1000 в 2014 г. до 14,75 на 1000 в 2019 г. (увеличение темпа роста на 16%), «Болезни органов пищеварения» — с 25,11 на 1000 в 2014 г. до 29,15 на 1000 в 2019 г. и «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» — с 4,36 на 1000 в 2014 г. до 5,07 на 1000 в 2019 г. Уровень заболеваемости последних двух классов болезней увеличился за исследуемый период на 14 %. Пятерку «лидирующих» заболеваний замыкают «Болезни уха и сосцевидного отростка» — с 8,10 на 1000 в 2014 г. до 8,93 на 1000 в 2019 г. (на 9% рост заболеваемости). У детей до 1 года «лидирующие позиции» занимают перинатальные болезни, заболеваемость которых с 46,32

та» — с 13,37 на 1000 в 2014 г. до 16,04 на 1000 в 2019 г., при этом темп роста по этим заболеваниям за 5 лет увеличился на 17%, «Болезням крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» — с 12,38 на 1000 в 2014 г. до 14,75 на 1000 в 2019 г. (увеличение темпа роста на 16%), «Болезни органов пищеварения» — с 25,11 на 1000 в 2014 г. до 29,15 на 1000 в 2019 г. и «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» — с 4,36 на 1000 в 2014 г. до 5,07 на 1000 в 2019 г. Уровень заболеваемости последних двух классов болезней увеличился за исследуемый период на 14 %. Пятерку «лидирующих» заболеваний замыкают «Болезни уха и сосцевидного отростка» — с 8,10 на 1000 в 2014 г. до 8,93 на 1000 в 2019 г. (на 9% рост заболеваемости). У детей до 1 года «лидирующие позиции» занимают перинатальные болезни, заболеваемость которых с 46,32

Таблица 1. Структура и динамика общей заболеваемости среди детей за 2014–2019 гг. (на 1000 детского населения)
Table 1. The structure and dynamics of the overall morbidity among children for 2014–2019 (per 1000 child population)

Классы заболеваний (МКБ-10)	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Все болезни	315,45	311,29	301,25	299,02	305,59	307,82
Из них:						
Инфекционные и паразитарные болезни	28,90	27,76	27,42	28,93	27,90	27,12
Новообразования	0,19	0,14	0,13	0,12	0,16	0,15
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	12,38	14,31	14,44	14,43	13,98	14,75
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	6,85	6,90	6,74	5,70	5,98	5,56
Психические расстройства и расстройства поведения	1,07	0,68	0,84	1,11	1,05	1,36
Болезни нервной системы	15,62	15,35	14,45	14,18	12,73	12,72
Болезни глаза и его придаточного аппарата	13,37	12,35	12,96	13,90	15,08	16,04
Болезни уха и сосцевидного отростка	8,10	7,81	8,68	8,88	9,53	8,93
Болезни системы кровообращения	6,21	5,59	5,62	5,64	5,75	5,45
Болезни органов дыхания	153,80	153,79	143,17	138,92	142,97	142,11
Болезни органов пищеварения	25,11	24,75	24,77	25,12	27,17	29,15
Болезни кожи и подкожной клетчатки	8,21	6,81	6,61	6,51	6,71	7,24
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	4,36	4,67	4,51	4,43	4,88	5,07
Болезни мочеполовой системы	7,18	7,43	8,66	8,80	9,49	9,12
Беременность, роды и послеродовой период	0,33	0,42	0,36	0,26	0,52	0,46
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	46,32	45,09	48,42	58,23	61,44	73,68
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	1,28	1,13	1,08	1,26	1,11	1,14
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	2,56	2,48	2,36	2,61	2,76	2,61
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	17,12	16,42	15,82	15,26	15,05	15,32

на 1000 детей этого возраста в 2014 г. увеличилась до 73,68 на 1000 детей в 2019 году.

За исследуемый период снижение заболеваемости произошло по следующим классам заболеваний, а именно: «Новообразования» — с 0,19 на 1000 в 2014 г. до 0,15 на 1000 в 2019 г., «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» — с 6,85 на 1000 в 2014 г. до 5,56 на 1000 в 2019 г., «Болезни нервной системы» — с 15,62 на 1000 в 2014 г. до 12,72 на 1000 в 2019 г. и «Болезни системы кровообращения» — с 6,21 на 1000 в 2014 г. до 5,45 на 1000 в 2019 г. Кроме того, снижение заболеваемости происходит в группе инфекционных болезней — с 28,90 на 1000 в 2014 г. до 27,12 на 1000 в 2019 г., что связано с проведением в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях вакцинопрофилактики управляемых инфекций среди декретированных возрастных групп детей. Темпы снижения заболеваемости за исследуемый период отмечены на 30% у класса «Новообразования», на 23% у классов «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» и «Болезни нервной системы», на 14% у класса «Болезни системы кровообращения» и 9% в классе инфекционных болезней.

Анализ структуры патологии за исследуемый период позволяет сделать вывод о том, что удельный вес по классам заболеваний существенно не изменился с 2014 по 2019 гг. Так, по данным за 2019 год, первое место в структуре заболеваемости занимают болезни органов дыхания (153,80 на 1000 детского населения в 2014 г. и 142,11 на 1000 детского населения в 2019 г.). Второе место занимают болезни пищеварительной системы (25,11 на 1000 в 2014 г. и 29,15 на 1000 в 2019 г.), далее следуют болезни нервной системы (15,62 на 1000 в 2014 г. и 12,72 на 1000 в 2019 г.), инфекционные болезни (28,90 на 1000 в 2014 г. и 27,12 на 1000 в 2019 г.), травмы и другие воздействия внешних причин (17,12 на 1000 в 2014 г. и 15,32 на 1000 в 2019 г.), болезни глаза и его придаточного аппарата (13,37 на 1000 в 2014 г. и 16,04 на 1000 в 2019 г.) и болезни крови и кроветворной системы (12,38 на 1000 в 2014 г. и 14,75 на 1000 в 2019 г.).

Выводы

Снижение общей заболеваемости с 315,45 на 1000 детского населения в 2014 году до 307,82 связано, по нашему мнению, с усилением работы амбулаторной педиатрической службы путем проведения обязательных профилактических медицинских осмотров при реализации целевых государственных программ по диспансеризации детей. Изучение структуры и темпов роста или снижения заболеваемости позволяет делать вывод о том, что в Азербайджане отмечается рост предотвратимой патологии. Это требует совершенствования профилактических мероприятий и лечебно-диагностической работы на уровне амбулаторно-по-

ликлинической службы. Полученные данные могут быть использованы для разработки и реализации мероприятий по улучшению здоровья детского населения Азербайджана.

Литература/References:

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А. Заболеваемость детского населения России. М.: ПедиатрЪ, 2013:280. [Baranov A.A., Al'bickij V.Ju., Modestov A.A. The incidence of the child population in Russia. M.: Pediatr, 2013:280. (in Russ.)]
2. Куценко Г.И., Чичерин Л.П. Охрана здоровья и совершенствование амбулаторно-поликлинической помощи детям и подросткам на современном этапе. Воронеж: Изд-во ВГТУ, 2000:475. [Kucenko G.I., Chicherin L.P. Health protection and improvement of outpatient care for children and adolescents at the present stage. Voronezh: Publishing house of VSTU, 2000:475. (in Russ.)]
3. Шавалиев Р.Ф., О.В. Куликов, И.В. Самолина и др. Итоги профилактических осмотров детей 0—17 лет в Республике Татарстан за 2013—2015 гг. Практическая медицина. 2016. №7(99): 119—122. [Shavaliyev R.F., O.V. Kulikov, I. V. Samolina et al. Results of preventive examinations of children 0—17 years old in the Republic of Tatarstan for 2013—2015. Practical Medicine. 2016; №7(99): 119—122. (in Russ.)]
4. Кича Д.И., Фомина А.В. Диспансеризация населения и содержание профилактической работы врачей первичного звена здравоохранения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. 3:8—10. [Kicha D.I., Fomina A.V. Clinical examination of the population and the content of preventive work of primary care physicians. Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine. 2014; № 3:8—10. (in Russ.)]
5. Сухинин М.В. Результаты профилактических осмотров детей в условиях поликлиники г. Москвы. Вопросы современной педиатрии. 2014. №13(1):6—8. [Suhinin M.V. The results of preventive examinations of children in the conditions of a polyclinic in Moscow. Questions of Modern Pediatrics. 2014; №13(1):6—8. (in Russ.)]
6. Millennium Development Goals: 2007 progress chart. Millennium Development Goals indicators New York, NY: Statistics Division, Department of Economic and Social Affairs, United Nations, 2007. (http://unstats.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2007/MDG_Report_2007_Progress_Chart_en.pdf, accessed on 22 July 2008)
7. Li L., Shefali O., Daniel H. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000—13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. Lancet. 2015; 14:61698—6.
8. Weber P., Jenni O. Screening in child health: studies of the efficacy and relevance of preventive care practices. DtschArztebl Int. 2012; 109(24):431—435.
9. Merethe Kousgaard Andersen, Bo Christensen, Carsten Obel, Jens Søndergaard. Evaluation of general practitioners' assessment of overweight among children attending the five-year preventive child health examination: A cross-sectional survey. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 2012; 30(3):176—182.
10. Хлыстова Т.П. Основы организации педиатрической службы: Учебно-методическое пособие. Иркутск: ИГМУ, 2000:168. [Hlystova T.P. Fundamentals of the organization of pediatric services: Study guide. Irkutsk: ISMU, 2000:168. (in Russ.)]

Статья поступила 25.07.2021

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

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

Случай тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии у ребенка 1 года

Л. В. КРАМАРЬ

Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

Цель: описание клинического случая тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита у ребенка 1 года жизни.

Материалы и методы. Диагноз Эпштейна-Барр мононуклеоза был подтвержден неоднократным выделением из крови ДНК Эпштейна-Барр вируса, обнаружением в крови IgM к капсидному антигену. Атипичные мононуклеары в анализах крови не обнаруживались на протяжении всего периода болезни.

Результаты. В первые 2 недели заболевания основными клиническими симптомами были: температурная реакция, выраженный лимфопролиферативный синдром, упорный гнойный тонзиллит. Тяжелое поражение печени развилось на 20 день от момента появления первых клинических симптомов. Тяжесть гепатита определялась печеночно-клеточной недостаточностью, энцефалопатией. Необычно тяжелое течение заболевания требовало проведения дифференциальной диагностики с лимфопролиферативным и гемофагоцитарным синдромами. В качестве терапии ребенок получал препараты интерферона альфа-2b, гормональную терапию (преднизолон 3 мг/кг/сутки). Лечение ацикловиром не проводилось. Заболевание закончилось выздоровлением с полным восстановлением функции печени.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирусная инфекция, гепатит, печеночно-клеточная недостаточность.

A case of severe Epstein-Barr viral hepatitis with the development of hepatic cell failure and encephalopathy in a 1-year old child

L. V. Kramar

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

Objective: The article describes a clinical case of severe Epstein-Barr viral hepatitis in a child aged 1.

Materials and methods. The diagnosis of Epstein-Barr mononucleosis was confirmed by repeated isolation of Epstein-Barr virus DNA from the blood by PCR, and IgM to the capsid antigen detection in the blood. Atypical mononuclear cells in blood tests were not detected throughout the disease course.

Results. The main clinical symptoms in the first 2 weeks of the disease included a fever, severe lymphoproliferative syndrome, persistent purulent tonsillitis, and maculopapular rash. Severe hepatic damage developed on 20th day from the onset of the disease. The fact that the disease had an unusually severe course made it necessary to conduct differential diagnosis with lymphoproliferative and hemophagocytic syndromes. The child received the treatment with low-dose interferon agents (interferon α -2b) in suppositories, glucocorticoids (prednisone 3 mg/kg/day), intravenous immunoglobulins, symptomatic therapy. Acyclovir therapy was not administered. The patient made a complete recovery with full normalization of liver function.

Keywords: Epstein-Barr viral infection, hepatitis, hepatic cell failure

Для цитирования: Л. В. Крамарь. Случай тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии у ребенка 1 года. Детские инфекции. 2021; 20(3):64-66. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-64-66

For citation: L. V. Kramar. A case of severe Epstein-Barr viral hepatitis with the development of hepatic cell failure and encephalopathy in a 1-year old child. Detskie Infektsii = Children's Infections. 2021; 20(3):64-66. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-64-66

Информация об авторах:

Крамарь Любовь Васильевна (L. Kramar, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; lubov-kramar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6913-2835>

В настоящее время считается, что 80—95% всех случаев инфекционного мононуклеоза (ИМ) вызывается герпетическим вирусом 4 типа — Эпштейна-Барр вирусом (ЭБВ) [1, 2]. ЭБВ не имеет тропности к гепатоцитам. Поражение печени связано не с прямым цитолитическим действием вируса, а обусловливается включением опосредованных механизмов иммунного реагирования, с инфицированием фиксированных в строме печени Т и Т/НК лимфоцитов, которые, в дальнейшем, и вызывают клеточно-опосредованный цитолиз [3, 4]. В литературе имеются описания тяжелых случаев ЭБВ гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности и энцефалопатии, но в основном все они зарегистрированы у подростков и взрослых

[5, 6]. У детей младшего возраста ИМ чаще всего протекает в латентной или легкой форме, при этом случаи тяжелого течения крайне редки [7]. Считается, что это определяется недостаточностью иммуно-опосредованных механизмов защиты, которые в этом возрасте характеризуются незрелостью. Однако и в этом возрасте возможно крайне тяжелое течение заболевания.

Цель: описание клинического случая тяжелого Эпштейна-Барр вирусного гепатита у ребенка 1 года жизни. Получено информированное согласие родителей.

Клиническое наблюдение

Мальчик Н. в возрасте 1 года поступил в Волгоградскую областную детскую клиническую ин-

фекционную больницу 11 марта 2019 г. переводом из центральной районной больницы с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз, тяжелое течение».

Анамнез жизни без особенностей: рожден в срок с весом 3350 г, рос и развивался хорошо, грудное вскармливание до 6 месяцев, привит по возрасту, ничем не болел.

Из анамнеза заболевания выяснено, что ребенок болен в течение 2 недель. Заболевание началось 28.02.2019 г. с подъема температуры до 38,5°C, заложенности носа. В течение 5 дней лечился амбулаторно симптоматическими средствами с диагнозом ОРВИ, затем родители заметили резкое увеличение шейных лимфатических узлов, был госпитализирован в ЦРБ, где выставлен диагноз «Инфекционный мононуклеоз, гнойный тонзиллит» и начато лечение (цефтриаксон 80 мг/кг/сутки, интерферон в свечах, инфузионная и посиндромная терапия). С момента поступления на УЗИ выявлялись признаки гепато- и спленомегалии, но при этом ферменты цитолиза оставались в пределах нормы. Несмотря на лечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось: продолжал лихорадить на высоких цифрах, сохранялись обширные гнойные наложения на миндалинах, появилась пятнисто-папулезная сыпь, отеки на бедрах, голених, вздутие живота, нарастали признаки интоксикации и мальчик был переведен для дальнейшего лечения в г. Волгоград.

При поступлении состояние было расценено как среднетяжелое, температура 37,8°C, физическое и психическое состояние соответствует возрасту, вес 11 кг. Неврологический статус без особенностей. Обращали внимание бледность кожных покровов, пастозность век, стоп, голеней, выраженная лимфаденопатия (резко увеличены подчелюстные, шейные, подмышечные, паховые лимфоузлы). По всей поверхности кожи — интенсивная крупная сливная макуло-папулезная сыпь с геморрагическим компонентом. Осмотрен ЛОР-врачом: подтвержден гнойный двусторонний тонзиллит, аденоидит, двусторонний средний отит. Печень большая, плотная, выступает на 5 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии; размеры по данным УЗИ — 10,6 x 7,2 x 2,5 см, в брюшной полости определяется небольшое количество жидкости. Селезенка на 4 см ниже реберного края (размер по УЗИ — 8,9 x 5,9 см).

В общем анализе крови: Нв — 107 г/л, Эр — 4,4 x 10¹²/л, Тр — 203 x 10⁹/л, лейкоциты — 10,7 x 10⁹/л; п/я — 13%, с/я — 25%, э — 3%, л — 50%, м — 9%; СОЭ — 3 мм/час, атипичные мононуклеары — не найдены. АЛТ — 61,4 Ед/л, АСТ — 99,6 Ед/л. Было выявлено снижение общего белка и альбуминовой фракции (41,7 и 26,3 г/л соответственно), что, по-видимому, и явилось причиной возникновения отеочного

синдрома. В дальнейшем, переливание альбумина привело к исчезновению отеков.

Ребенок обследован на ВГЧ 1, 2, 6 типов, CMV, HIV, вирусы гепатитов А, В, С, Е, G — отрицательно. В крови обнаружены ДНК и IgM к капсидному антигену ЭБВ. Выставлен диагноз: «Инфекционный мононуклеоз, вызванный Эпштейна-Барр вирусом, гепатит, гнойный тонзиллит, аденоидит, двусторонний средний отит».

В течение 10 дней состояние ребенка не вызвало опасений, он находился в отделении, получал антибиотки, инфузионную терапию, преднизолон 3 мг/кг/сутки в/в, интерферон альфа-2b в ректальных суппозиториях, урсодезоксихолевую кислоту, сопроводительную терапию. Несмотря на лечение, положительная динамика отсутствовала, температура сохранялась на фебрильных цифрах (до 38,5°C), временно снижаясь до субфебрильных цифр.

На 11 день состояние резко ухудшилось: вновь стал высоко лихорадить (до 39,8°C), стал сонливым, заторможенным. При осмотре — выраженная лимфаденопатия (особенно шейной группы) и обильная пятнисто-папулезная сыпь с геморрагическим компонентом по всей поверхности тела, на миндалинах сохранялись гнойные наложения, появилась желтуха. Изменился неврологический статус: стал заторможен, выраженная сонливость сменялась общим беспокойством, вздрагиваниями, отмечался мелкокоразмашистый тремор рук. Менингеальные, очаговые симптомы — отрицательные, сухожильные рефлексы — симметричные, высокие. Зрачки D = S, реакция на свет живая. Увеличились размеры печени и селезенки (+7 см и +5 см из-под реберной дуги соответственно), появились УЗИ признаки асцита и умеренной портальной гипертензии.

В общем анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 100 г/л, появились ретикулоциты (12%), что свидетельствовало о гемолизе. Количество лейкоцитов 5,8 x 10¹²/л, тромбоцитов 380 x 10⁹/л, АЛТ — 220 Ед/л, билирубин 69,7 ммоль/л (преимущественно за счет прямой фракции), γ-ГТП — 428,9 ммоль/л, ЩФ — 529 Ед/л, холестерин — 8,3 ммоль/л, Na⁺ и K⁺ плазмы — 127 и 4,4 ммоль/л соответственно. Отмечено снижение альбумина до 28,4 г/л, протромбинового индекса до 63%, тромбиновое время — более 200 секунд. Повторные анализы крови на герпетические и гепатотропные вирусы — отрицательные, ДНК ЭБВ — положительная, атипичные мононуклеары — не найдены.

Был выставлен диагноз: тяжелый ЭБВ-гепатит с развитием печеночно-клеточной недостаточности; печеночная энцефалопатия; гемолитическая анемия. Продолжена инфузионная терапия, гормоны, произведена смена антибиотика (цефепим 500 мг 2 раза в сутки в/в), начата терапия внутривенным иммуногло-

булином (2,5 мл/кг через день). Учитывая этиологию гепатита и признаки печеночно-клеточной недостаточности, от назначения ацикловира решено было воздержаться.

В течение 4 суток состояние мальчика оставалось крайне тяжелым: уровень сознания — сопор, периодически был беспокоен, вздрагивал, высоко лихорадил (подъемы до 39°C). Налеты на миндалинах сохранялись. Размеры печени увеличились до +7, +8, +8 см, размеры селезенки — прежние (+5 см из-под реберной дуги). Протромбиновый индекс 62%.

Необычно тяжелое течение ИМ требовало исключения лимфопролиферативного и гемофагоцитарного синдромов. Были проведены дополнительные исследования: в крови ферритин — 130 мкг/л, фибриноген — 1,4 г/л, триглицериды — 1,2 ммоль/л. Ребенок был консультирован с гематологами. С учетом клинических и лабораторных показателей решено было провести исследование биоптата костного мозга и лимфатических узлов. Была проведена диагностическая пункция лимфатического узла и костного мозга. Анализ пунктата показал преобладание лимфоцитов разной степени зрелости, выраженную задержку созревания эритроцитарного ростка и редукцию мегакариоцитарного ростка без признаков гемофагоцитоза, что позволило исключить эти заболевания.

На 18 день болезни у ребенка отмечалось дальнейшее ухудшение состояния: глубокий сопор, периодически приступы беспокойства, тремор конечностей, увеличилась интенсивность сыпи, появился отечный синдром, протромбиновый индекс снизился до 39%, фибриноген до 1 г/л, Д-димер — 1,77 мкг/мл, креатинин — 185,8 мкмоль/л. Диагностирована прекома I. В терапию добавлены лазикс, продолжена коррекция альбумина, переливалась свежзамороженная плазма, добавлены очистительные клизмы, лактулоза, сопроводительная терапия.

В таком стабильно тяжелом состоянии ребенок оставался еще в течение 2-х последующих недель, затем состояние стало медленно улучшаться. Появилась тенденция к снижению температурной реакции, исчезли налеты на миндалинах, восстановился уровень протромбина (ПТИ 78%) и альбумина (51 г/л).

Температура нормализовалась через 24 дня пребывания в отделении интенсивной терапии. Мальчик стал сидеть в кроватке, улыбаться, стали прогрессивно уменьшаться лимфатические узлы. Снизились АЛТ и АСТ (149 и 86 Ед/л), пришли в норму показатели коагулограммы, уменьшились размеры селезенки (+3 см), но размеры печени оставались большими (+9, +8,5, +8 см из-под реберной дуги). 16 апреля мальчик переведен в общее отделение, где его состояние постепенно восстанавливалось и на 52 день от начала заболевания (44 день пребывания в стационаре) он был выписан для дальнейшего наблюдения

на участке. При выписке анализ крови и коагулограмма без патологии, АЛТ 106 Ед/л, ДНК ЭБВ в крови методом ПЦР — отрицательно.

Катамnestическое наблюдение за ребенком показало умеренное сохраняющиеся на протяжении последующих 4 месяцев гепатомегалию и ферментемию. В анализах крови от 28.08.2019 г. (через 6 месяцев от начала заболевания) АЛТ и АСТ в пределах нормы.

Заключение

Приведенный клинический случай свидетельствует о том, что инфекционный мононуклеоз может иметь тяжелое течение. В данном примере тяжесть заболевания была опосредована развитием острого гепатита, васкулитом и гемолитической анемией, гнойными бактериальными осложнениями (тонзиллит, аденоидит, средний отит), что требовало исключения лимфопролиферативного и гемофагоцитарного синдромов.

Литература / References:

1. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis. *NEJM*. 2010; 362(21):1993–2000. doi: 10.1056/NEJMcip1001116.
2. Харламова Ф.С., Н.Ю. Егорова, О.В. Шамшева, В.Ф. Учайкин, О.В. Молочкова, Е.В. Новосад, Т.М. Лебедева, Е.В. Симонова. Роль герпесвирусной инфекции IV, V и VI типов в инфекционной и соматической патологии у детей. *Педиатрия*. 2017; 96(4):42–47. [Kharlamova F.S., N.Yu. Egorova, O. V. Shamsheva, V.F. Uchaikin, O.V. Molochkova, E.V. Novosad, T.M. Lebedeva, E.V. Simonova. The role of herpesvirus infection types IV, V and VI in infectious and somatic pathology in children. *Pediatrya*. 2017; 96(4): 42–47. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-42-47]
3. Ohga S., Nomura A., Takada H. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 44(3):203–215.
4. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Герпесвирусные гепатиты у детей. *Педиатрия*. 2012; 91(3): 136–142. [Uchaikin V.F., Smirnov A.V., Chuelov S.B., Rossina A.L. Herpesvirus hepatitis in children. *Pediatrya*. 2012; 91(3): 36–142. (In Russ.)]
5. Mellinger J.L., Rossaro L., Naugler W.E., Nodig S.N., Appelman H., William M., Lee W.M., Fontana R.J. Epstein-Barr Virus (EBV) Related Acute Liver Failure: A Case Series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci*. 2014 Jul; 59(7):1630–7. doi: 10.1007/s10620-014-3029-2.
6. Levitsky J., Duddempudi A.T., Lakeman E.D., Whitley R.J., Luby J.P., Lee W.M., Fontana R.J., Blei A.T., Ison M.G. Detection and diagnosis of herpes simplex virus infection in adults with acute liver failure. *Liver Transpl*. 2008 Oct; 14(10):1498–504. doi: 10.1002/lt.21567.
7. Pagidipati N., Obstein K.L., Rucker-Schmidt R., Odze R.D., Thompson C.C. Acute hepatitis due to Epstein-Barr virus in an immunocompetent patient. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(4):1182–5. doi: 10.1007/s10620-009-0835-z.

Статья поступила 29.03.2021

Конфликт интересов: Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которой необходимо сообщить.

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

Клинический случай новой коронавирусной инфекции у подростка с язвенным колитом

Е. Р. МЕСКИНА¹, Е. Е. ЦЕЛИПАНОВА¹, Т. А. СОХАТЮК²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ МО «Королевская городская больница», г. Королёв, Российская Федерация

Актуальность наблюдения течения коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с коморбидной патологией очевидна, так как это новая инфекция с иммунопатологическим патогенезом до конца не изучена.

Представлен клинический случай заболевания COVID-19 у подростка 14 лет из Московской области, развившегося на фоне течения язвенного илеоколита тяжелой формы средней степени активности. Новая коронавирусная инфекция способствовала рецидиву язвенного колита, который потребовал наблюдения и лечения в условиях стационара.

При проведении обследования выявлены: гипохромная постгеморрагическая анемия легкой степени, признаки гиперкоагуляции, характерные для течения язвенного колита; исключены: оппортунистические инфекции, пневмония, острые кишечные инфекции и кишечное кровотечение.

Проведенная стандартная комплексная терапия язвенного колита без включения иммуносупрессоров позволила избежать более тяжелого и осложненного течения новой коронавирусной инфекции. COVID-19-инфекция у подростка протекала в легкой форме, противовирусная терапия не применялась.

Ключевые слова: дети, COVID-19, язвенный колит, терапия

Clinical case of a new coronavirus infection in a teenager with ulcerative colitis

E. R. Meskina¹, E. E. Tselipanova¹, T. A. Sokhatyuk²

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

²Korolev city hospital, Moscow region, Korolev, Russian Federation

The relevance of monitoring the course of coronavirus infection COVID-19 in combination with comorbid pathology is obvious, since this new infection with immunopathological pathogenesis is not fully understood.

The article presents a clinical case of COVID-19 disease in a 14-year-old teenager from the Moscow region, who developed against the background of severe ulcerative ileocolitis of moderate activity. The new coronavirus infection contributed to the recurrence of ulcerative colitis, which required observation and treatment in a hospital setting.

The examination revealed: mild hypochromic posthemorrhagic anemia, signs of hypercoagulation characteristic of the course of ulcerative colitis; excluded: opportunistic infections, pneumonia, acute intestinal infections and intestinal bleeding.

The standard complex therapy of ulcerative colitis without the inclusion of immunosuppressors made it possible to avoid a more severe and complicated course of the new coronavirus infection. COVID-19 in the teenager was mild, antiviral therapy was not used.

Keywords: children, COVID-19, ulcerative colitis, therapy

Для цитирования: Е. Р. Мескина, Е. Е. Целипанова, Т. А. Сохатюк. Клинический случай новой коронавирусной инфекции у подростка с язвенным колитом. Детские инфекции. 2021; 20(3):67-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-67-72

For citation: E. R. Meskina, E. E. Tselipanova, T. A. Sokhatyuk. Clinical case of a new coronavirus infection in a teenager with ulcerative colitis. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):67-72. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-67-72

Информация об авторах:

Мескина Елена Руслановна (Elena Meskina, MD, Professor), д.м.н., заведующая отделением детских инфекций отдела терапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; Москва; meskinaelena@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

Целипанова Елена Евгеньевна (Elena Tselipanova, PhD), к.м.н., старший научный сотрудник отделения детских инфекций отдела терапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; Москва; elena-tselip@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>

Сохатюк Татьяна Анатольевна (Tat'yana Sokhatyuk), заведующая детским инфекционным отделением, «Королевская городская больница», taja-1966@yandex.ru

Пандемия, вызванная новым коронавирусом (SARS-CoV-2), быстро распространилась как в России, так и во многих странах, и характеризовалась тяжелым течением заболевания (COVID-19) с высокой смертностью, главным образом у взрослых [1, 2]. Но дети восприимчивы к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, так же, как и взрослые [3, 4]. Вместе с тем по данным исследований, проведенных повсеместно, в том числе и в Московской области, они значительно легче взрослых переносят COVID-19, неблагоприятные исходы регистрируются редко [5–7]. Причины более легкого течения инфекции у детей остаются неясными, существует несколько гипотез, которые требуют подтверждения [8].

Наличие сопутствующих заболеваний у взрослых (ожирение, диабет, недавно перенесенный инсульт, заболевания сердца и легких) — весомые факторы риска тяжелого течения COVID-19 и летальности [9–11]. В настоящее время данных о значении коморбидности в развитии тяжелых форм COVID-19 у детей недостаточно в связи с невысокой частотой последних. Возможно, что сопутствующие заболевания (ожирение, иммуносупрессия, заболевания сердца, легких и крови), особенно врожденные пороки развития и ко-инфекции могут способствовать более тяжелому течению COVID-19 у детей [12–14]. Роль иммуносупрессивной терапии, применяемой для лечения основного заболевания, в качестве риска тяжелого те-

чения COVID-19, как выяснилось, не однозначна. Накапливается информация о том, что применение иммунодепрессантов до COVID-19 может препятствовать развитию «цитокинового шторма» [15], а назначение глюкокортикостероидов (ГКС) при поражении легких может снижать вероятность необходимости ИВЛ и летальности [16]. Поскольку роль коморбидности у детей остается не до конца выясненной, в настоящее время госпитализация пациентов из групп риска вне зависимости от формы тяжести COVID-19 является разумным практическим подходом.

На два важных вопроса предстоит ответить. Во-первых, необходимо выяснить, какое влияние на течение COVID-19 у детей оказывают коморбидные заболевания и необходима ли коррекция лечения инфекции. Во-вторых, важно определить, может ли COVID-19 вызвать обострение хронического заболевания (учитывая мощный воспалительный потенциал SARS-CoV-2) и каким образом следует вести таких пациентов в условиях пандемии и в случае развития COVID-19. Кроме того, хотя у детей с COVID-19 (так же, как и у взрослых) преобладают респираторные симптомы [11, 17], однако диарея, рвота и боли в животе регистрируются нередко [17]. Это может быть поводом для дифференциальной диагностики с другими вирусными инфекциями, которыми дети болеют чаще.

В настоящее время имеются неполные данные о течении COVID-19 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Поэтому представляет интерес описание клинических наблюдений, учитывая принятую тактику ведения таких пациентов с использованием иммуносупрессивной терапии.

Цель — демонстрация случая заболевания COVID-19 у подростка с язвенным колитом (ЯК) в качестве примера ее течения и возможных терапевтических опций, позволивших быстро достичь контроля клинического состояния.

Клиническое наблюдение

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию результатов ее обследования.

Пациентка Г., 14 лет обратилась за медицинской помощью с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, кашель и насморк в течение 5 дней. Комплекс респираторных симптомов соответствовал течению назофарингита, отсутствовали затрудненное дыхание и изменения в легких. Эпидемиологический анамнез был неотягощен, пациентка в течение последних 6 месяцев за пределы России не выезжала, контакты с инфекционными больными не имела, в семье заболевших не было. Вместе с тем от 04.06.20 г. в мазках со слизистой носоглотки была

обнаружена РНК SARS-CoV-2 (методом ОТ-ПЦР). На 2–3 день легкого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, участились дефекации до трех раз в сутки, к 4–5 дню появилось большое количество крови в испражнениях, в связи с чем пациентка была госпитализирована в профильный стационар на 5 день заболевания.

Из анамнеза жизни известно следующее. Девочка родилась от первой беременности, срочных родов, протекавших без патологии. Раннее развитие протекало без особенностей, профилактические прививки проводились соответственно возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственных заболеваний нет. В семейном анамнезе отмечается хронический гастрит у матери. В анамнезе регистрировались повторные ОРЗ и бронхит, наблюдалась и получала лечение по поводу хронического гастроудоденита в течение 2 лет.

Начиная с декабря 2019 г., пациентка трехкратно была госпитализирована в круглосуточный стационар в связи с жалобами на учащение дефекаций до 5 раз в сутки, разжиженный характер стула с примесью крови. Однако основной диагноз «К 51.1 Язвенный колит; распространенный, ретроградный эрозивный илеит, средней степени активности (PUCAI — 50 баллов), дебют» и сопутствующий диагноз «К 92.2 Желудочно-кишечное кровотечение» были установлены при дополнительном обследовании только за 2 месяца до настоящей госпитализации. Поводом для дополнительного обследования была очередная госпитализация в связи с развившимся кишечным кровотечением в апреле 2020 г. В ФГАУ «НМИЦЗД» МЗ РФ пациентке было назначено лечение согласно клиническому диагнозу (противовоспалительная и иммуномодулирующая — месалазин 60 мг/кг, преднизолон 1 мг/кг с постепенным снижением дозировки, азатиоприн 50 мг/сут., противоязвенная — эзомепрозол 20 мг/сут. и симптоматическая (антациды) терапия), в результате которого было достигнуто клиническое улучшение, и ей было рекомендовано продолжить амбулаторно. Вместе с тем пациентка не получала азатиоприн амбулаторно, а курс ГКС был закончен за 10 дней до заболевания COVID-19. У девочки до COVID-19 сохранялся мягко оформленный стул без примеси крови и слизи.

При поступлении состояние пациентки оценено как среднетяжелое: сознание ясное; температура 36,7°C, ЧД — 18 в мин., ЧСС — 75 в мин., АД — 96/65 мм.рт.ст., SpO₂ — 98%; отмечены затрудненное носовое дыхание, редкий влажный кашель, метеоризм, жидкие испражнения с обильной примесью крови до трех раз в сутки. По данным проведенного обследования были подтверждены гипохромная постгеморрагическая анемия легкой степени, признаки гиперкоа-

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования пациентки Г., 14 лет 6 месяцев
Table 1. Results of laboratory examination of patient, 14 years 6 months

Название исследования	Результаты
Клинический анализ крови	15.06.20 — гемоглобин — 101 г/л (при норме 115–152 г/л), гематокрит — 31,3% (при норме 32,2–39,8%), эритроциты — $3,98 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель — 0,76 (при норме 0,8–1,05), лейкоциты — $7,61 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — 62,7%, лимфоциты — 30,1%, моноциты — 5,4%, эозинофилы — 1,4%, СОЭ — 26 мм/час. 18.06.20 — гемоглобин — 114 г/л, гематокрит — 36,2%, эритроциты — $4,47 \times 10^{12}$ /л, СОЭ — 19 мм/час.
Биохимический анализ крови	11.06.20 — общий белок — 67,3 г/л, альбумин — 35,3 г/л, глобулин — 32 г/л, АЛТ — 11,2 Ед/л, АСТ — 7,1 Ед/л, глюкоза — 4,42 ммоль/л, мочевины — 2,34 ммоль/л, креатинин — 92,2 мкмоль/л, АСЛО — 4,58 Ед/мл, СРБ — 17,16 мг/л (при норме 0–5 мг/л). 18.06.20 — СРБ — 1,34 мг/л.
Коагулограмма	11.06.20 — протромбиновое время — 10,1 сек., протромбиновый индекс — 114,6%, МНО — 0,95 (при норме 0,97–1,3), АЧТВ — 20,5 сек., фибриноген — 5,75 г/л (при норме 2–4,3 г/л), Д-димер — 2710 нг/мл (при норме 500 нг/мл). 15.06.20 — протромбиновое время — 10,8 сек., протромбиновый индекс — 96,5%, МНО — 1,02, АЧТВ — 21 сек., фибриноген — 3,46 г/л, Д-димер — 2710 нг/мл. 18.06.20 — протромбиновое время — 11 сек., протромбиновый индекс — 92%, МНО — 1,04, АЧТВ — 21,9 сек., фибриноген — 3,5 г/л, Д-димер — 1008 нг/мл.
Общий анализ мочи	11.06.20 — цвет — желтый, прозрачная, удельный вес — 1014, pH — 5,0; белок, глюкоза, кровь, билирубин, кетоны, нитриты и лейкоциты — не обнаружены.
Копрологическое исследование	11.06.20 — мягкая консистенция, резкий запах, положительная реакция на скрытую кровь, наличие лейкоцитов до 20–25 в п/зр., эритроцитов — 0–1 в п/зр. 16.06.20 — плотная консистенция, реакция на скрытую кровь — отрицательная, лейкоциты — 15–20 в п/зр., эритроцитов не обнаружено. 18.06.20 — оформленный, мягкая консистенция, реакция на скрытую кровь — отрицательная, лейкоциты — 0–1–2 в п/зр., эритроцитов не обнаружено.
Бактериологическое исследование мазков со слизистой ротоглотки	15.06.20 — патогенных микроорганизмов не обнаружено.
ПЦР мазков со слизистых верхних дыхательных путей (нос, зев)	11.06.20 — аденовирус групп В, С и Е, бокавирус, метапневмовирус, риновирус, вирус гриппа А и В, вирус парагриппа 1, 2, 3 и 4 типа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус HKU-1, OC-43, NL-63, 229E — не обнаружены.
ПЦР мазков слизистой носоглотки на SARS-CoV-2	11.06.20 и 13.06.20 — SARS-CoV-2 результат положительный, 19.06.20 и 21.06.20 — результат отрицательный.
Посев кала на возбудителей кишечной группы	13.08.18 — патогенных микроорганизмов не обнаружено.
ПЦР копрофильтата на возбудителей кишечных инфекций	12.06.20 — энтеровирус, аденовирус, астровирус, ротавирус, норовирус, кампилобактер, сальмонеллы, шигеллы — не обнаружены.
ИФА крови (антитела IgM и IgG)	11.06.20 — антител IgM и IgG к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> и <i>Chlamydia pneumoniae</i> не обнаружено.

гуляции, характерные для течения ЯК. В мазках из носа и ротоглотки повторно обнаружена РНК SARS-CoV-2. Нуклеиновые кислоты других респираторных вирусов в мазках из ротоглотки, а также антитела классов IgM и IgG к антигенам *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* выявлены не были (табл. 1). Возбудители кишечной инфекции также не были найдены. На УЗИ органов брюшной полости и почек от-

клонений не обнаружено. Компьютерная томография органов грудной клетки позволила исключить пневмонию. Пациентка была осмотрена хирургом, острая хирургическая патология, в том числе кишечное кровотечение, были исключены.

Учитывая данные анамнеза, клинического осмотра и положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2, был установлен клинический диагноз: основной «U 07.1

COVID-19, острый назофарингит, легкая форма»; сопутствующий «К 51.1 Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, распространенный ретроградный эрозивный илеит, средней степени активности (PUCAI — 50 баллов), гормональная зависимость».

Согласно клиническим рекомендациям [18], пациентке была назначена терапия, включающая стол № 46, антибактериальные препараты с целью профилактики возможных бактериальных осложнений (цефтриаксон 2 г/сутки — 7 дней в/в, метронидазол 325 мг — 3 раза — 7 дней в/в), противовоспалительные препараты (преднизолон 1 мг/кг — 9 дней в/в, месалазин — 2,5 г/сутки энтерально и 1 г/сутки ректально 9 дней). При этом дозировка ГКС не была увеличена, и не были назначены дополнительные иммуносупрессивные препараты, в связи с течением COVID-19. Учитывая наличие признаков активности ЯК, в отсутствие поражения легких и повышенного СРБ и, несмотря на увеличение фибриногена и D-димера (нарушения гемостаза рассматривались как признаки ЯК) [19], низкомолекулярный гепарин не был назначен.

На фоне проведенного лечения состояние пациентки быстро улучшилось, восстановился аппетит, температура тела нормализовалась, сатурация крови кислородом была стабильной (SpO_2 98%), катаральные явления регрессировали, частота дефекаций уменьшилась до однократной в сутки, гемоколит купирован. В динамике наблюдения отмечено улучшение лабораторных показателей: повысилось количество гемоглобина, купировались признаки воспалительной реакции, улучшились показатели коагулограммы. Двукратное повторное исследование мазков со слизистой носоглотки для идентификации РНК SARS-CoV-2 было отрицательным (табл. 1). Пациентка была выписана на 10 день лечения в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по продолжению лечения ЯК.

Обсуждение

ЯК — хроническое ВЗК, характеризующееся образованием язвенных дефектов на слизистой кишечника, прогрессирующим течением и рецидивами. Распространенность ЯК среди детей составляет 2:100 000, а пик заболеваемости приходится на подростковый и юношеский возраст [20–22]. В основе патогенеза ЯК лежит перекрестное взаимодействие генетических, экологических, микробных факторов и иммунного ответа [23, 24]. Течение ВЗК у детей может быть более тяжелым, чем у взрослых, с большей потребностью в иммуномодулирующей терапии для достижения ремиссии [25]. Однако приведенный клинический случай поддерживает имеющиеся сведения о том, что ЯК по всей видимости, не является

фактором риска тяжелого течения COVID-19. По данным Surveillance Epidemiology of Coronavirus COVID-19 Under Research Exclusion — IBD (SECURE-IBD) [26], отсутствовали случаи госпитализации или летальных исходов в отделениях интенсивной терапии среди детей с ЯК, заболевших COVID-19, хотя в 11% случаев пациентам в возрастной группе 10–19 лет потребовалась госпитализация. Учитывая, недавний дебют ЯК у пациентки и его рецидив на фоне COVID-19, мониторинг состояния в круглосуточном профильном стационаре был оправданным для своевременного принятия мер в случае вероятного тяжелого течения COVID-19, а также для исключения ко-инфекций, вызванных другими респираторными и кишечными возбудителями. Кроме того, пациентка нуждалась в консультации хирурга в связи с подозрением на повторное кишечное кровотечение.

Ранее было высказано предположение, что использование иммуномодуляторов в лечении пациентов с ЯК, направленное на контроль воспаления слизистой оболочки кишечника, может способствовать профилактике пневмонии COVID-19 и блокировать развитие «цитокинового шторма» при COVID-19. Можно с осторожностью предположить, что в настоящее время нет доказательств, указывающих на ухудшение течения COVID-19 на фоне проводимой терапии ВЗК.

Клинический пример также подтверждает, что SARS-CoV-2 способен индуцировать рецидив ЯК. Интересно, что у пациентов с ВЗК экспрессия необходимого для реализации инфекции рецептора ACE2 в воспаленной кишке повышена, причем больше при болезни Крона, чем при ЯК [27, 28]. Имеются сведения об активации специфического слияния SARS-CoV-2 с клеткой-мишенью протеолитическими ферментами [29], активность которых значительно выше у пациентов с ВЗК [30]. Принимая во внимание вышеизложенные факты, остается неясным отсутствие ассоциации более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ВЗК. Наблюдавшаяся пациентка в течение 10 дней до заболевания не принимала ГКС и иммунодепрессанты, возможно противовоспалительный эффект 5-аминосалицилата имел значение.

Экспертами Международной организации по изучению ВЗК (IOIBD) рекомендовано индивидуально оценивать состояние пациента для выбора тактики лечения в соответствии с повышенным риском инфицирования SARS-CoV-2. Применение 5-аминосалицилатов должно быть оптимизировано путем сочетанного перорального и ректального введения. Приостановка использования иммуномодуляторов, особенно в сочетании с иммунобиологической терапией у взрослых пациентов с COVID-19 должна быть рассмотрена в связи с высоким риском сопутствующих

бактериальных осложнений. Назначенное ранее лечение иммуносупрессорами (азотиоприн, метотрексат) рекомендовано прекратить, если пациенты выделяют SARS-CoV-2 или развивают COVID-19 [31]. Эти рекомендации могут обсуждаться также в контексте педиатрической помощи при ВЗК во время пандемии COVID-19. Эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), учитывая предварительные данные о течении ЯК у детей во время пандемии COVID-19, подтверждают необходимость стандартного лечения ЯК, включая использование биологических препаратов, особенно у пациентов с тяжелой формой заболевания [32]. В нашем наблюдении мы демонстрируем, что COVID-19 была высоко вероятным триггером рецидива ЯК, однако на фоне проведенного кратковременного курса иммуносупрессивной терапии ГКС в сочетании с 5-аминосалицилатами не было выявлено более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. COVID-19 протекала в легкой форме, и назначения противовирусной терапии не потребовалось. Не использовались антикоагулянты в отсутствие признаков пневмонии, несмотря на повышенный уровень фибриногена и D-димера, свойственный ВЗК.

Заключение

Данный пример демонстрирует случай легкого течения COVID-19 у подростка 14 лет с тяжелой сопутствующей хронической гастроэнтерологической патологией — язвенным распространенным ретроградным илеоколитом. Новая коронавирусная инфекция способствовала рецидиву ЯК. Несмотря на проводимую в течение двух месяцев иммуносупрессивную терапию у подростка с ЯК не развилась тяжелая форма COVID-19 и в лечении ЯК не потребовалось увеличения доз ГКС. Комплексная оценка клинической картины основного и сопутствующего заболевания имеет решающее значение для правильного выбора тактики ведения пациента, что позволяет избежать осложнений и утяжеления формы COVID-19.

Литература/References:

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Новости о коронавирусе. [Интернет]. Доступно на: <http://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/> [Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka. Novosti o koronavirusе. [Internet]. <http://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/> (In Russ.)]
2. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh P.R. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; Feb 25. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
4. Hagmann S. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 March 28. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101649.
5. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020 Mar 23. DOI: 10.1111/apa.15270.
6. Мескина Е.Р. Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1000 случаев COVID-19 у детей Московской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2020; 97(3). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-2>. [Meskina E.R. Predvaritel'nyj kliniko-epidemiologicheskij analiz pervyh 1000 sluchaev COVID-19 u detej Moskovskoj oblasti. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*. 2020; 97(3). (In Russ.)] <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-2>
7. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*. 2020; 41:145–151.
8. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020 Mar 2; 119(3):670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
9. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16–24 February 2020: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
10. Wu Z., Mc Googan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 February 24 (Epub ahead of print).
11. Scott D. The Covid-19 risks for different age groups, explained. *Vox*. 23.03.2020 <https://www.vox.com/2020/3/23/21190033/coronavirus-covid-19-deaths-by-age>.
12. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
13. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; XX:00–00.
14. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B., Ross C., McKiernan C., et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020 [cited 2020 May 23].
15. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033–4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
16. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C., et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Sep 2. doi: 10.1001/jama.2020.17023.

17. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 18; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
18. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с язвенным колитом. МЗ РФ. Союз педиатров России. 2016:53. Доступно на: <https://docviewer.yandex.ru/view/49118447/>. [Baranov A.A. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s yazvennym kolitom. MZ RF. Soyuz pediatrov Rossii. 2016:53. [Internet]. <https://docviewer.yandex.ru/view/49118447/> (In Russ.)]
19. Zha A., Wang Y., Zha R. Meta analysis of the changes of blood coagulation in patients with active ulcerative colitis. *Xi Bao, Yu Fen, Zi Mian, Yi Xue, Za Zhi. Meta analysis.* 2015 Nov; 31(11):1528–32. Chinese.
20. Benchimol E.I., Fortinsky K.J., Gozdyra P., Van den Heuvel M., Van Limbergen J., McGriffiths A. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011; 17: 423–439.
21. Henderson P., Hansen R., Cameron E.L., Gerasimidis K., Rogers P., Bisset W.M., et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2012; 18: 999–1005.
22. Van Limbergen J., Russell R.K., Drummond H.E., Aldhous M.C., Round N.K., Nimmo E.R., et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1114–1122.
23. Turner D., Travis S.P., Griffiths A.M., Ruemmele F.M., Levine A., Benchimol E.I., et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106:574–88.
24. Zhang Y.Z., Li Y.Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 7; 20(1):91–9. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91.
25. Moon J.S. Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019; 22(1):50–6. doi: 10.5223/pghn.2019.22.1.50.
26. SECURE (Surveillance Epidemiology of Coronavirus COVID-19 Under Research Exclusion)-IBD DATABASE. Available from: <http://www.covidibd.org>.
27. Garg M., Royce S.G., Tikellis C. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target? *Gut.* 2020; 69:841–851. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318512.
28. Ning L., Shan G., Sun Z. Quantitative proteomic analysis reveals the deregulation of nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and CD38 in inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:3950628.
29. Ibrahim I.M., Abdelmalek D.H., Elshahat M.E. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect.* 2020; 80:554–562. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.026.
30. Jablaoui A., Kriaa A., Mkaouer H., Akermi N., Soussou S., Wysocka M., et al. Fecal Serine Protease Profiling in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Feb 4; 10:21. doi: 10.3389/fcimb.2020.00021.
31. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. 2020. Available from: <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid19-for-patients-with-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/>
32. Turner D., Huang Y., Martín-de-Carpi J., Aloï M., Focht G., Kang B., et al. COVID-19 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases; Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 doi: 10.1097/MPG.0000000000002729.

Статья поступила 09.06.2021

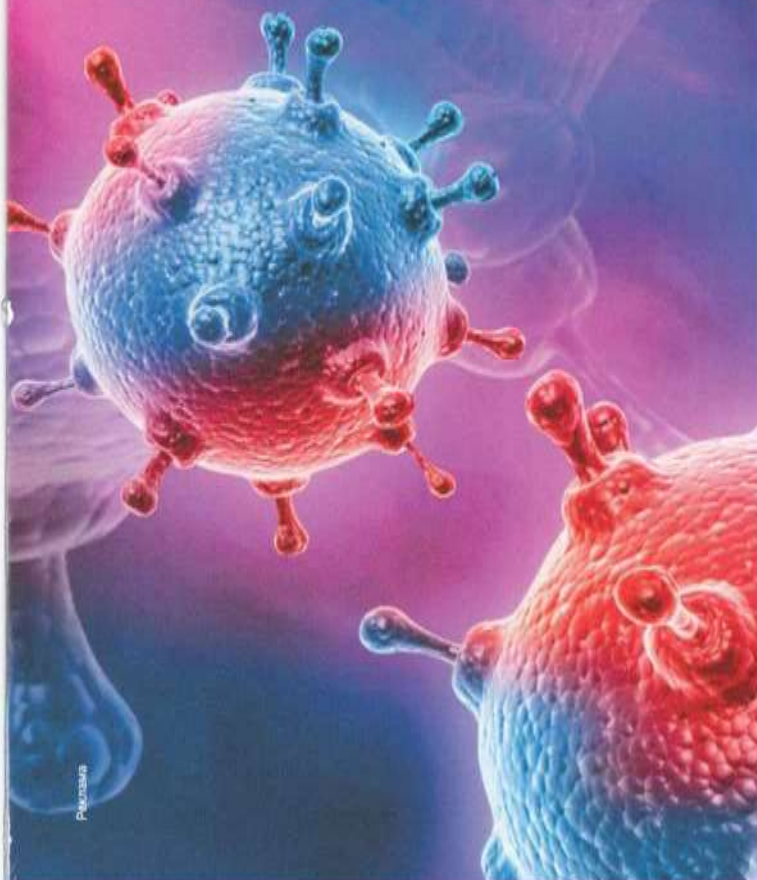
Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

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



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1



Контакты

Руководитель научной программы

Ольга Васильевна Шамшева

+7 (916) 516-22-57,

+7 (495) 959-88-01 (доб.2118)

ch-infection@mail.ru

Регистрация участников и подача тезисов

Николай Скибин

+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

+7 (929) 646-51-66

reg@mediexpo.ru

Спонсорское участие

Анна Романова

+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)

+7 (926) 612-48-79

romanova@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц,

заказ авиа и ж/д билетов, экскурсии

Елена Лазарева

+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)

+7 (926) 095-29-02

hotel@mediexpo.ru

Аккредитация СМИ

Ольга Еремеева

+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)

+7 (926) 611-23-59

pr@mediexpo.ru

МЭИ МЕДИЭКСПО

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»
mediexpo.ru | +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru



XX

Юбилейный Конгресс детских инфекционистов России

«Актуальные вопросы
инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

16–17 декабря, 2021

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр
(Москва, Площадь Европы, 2)

ОРГАНИЗАТОРЫ

- » Министерство здравоохранения Российской Федерации
- » Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- » Департамент здравоохранения города Москвы
- » НП Национальная медицинская палата
- » ФГАОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
- » ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург
- » Российская медицинская академия постдипломного образования
- » Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
- » Институт иммунологии ФМБА России
- » Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет
- » Научно-исследовательский институт гриппа
- » Медицинский факультет Российского Университета Дружбы Народов
- » Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
- » Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского
- » ФГБНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН
- » НИИ Эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
- » ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней МЗ РФ
- » ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной
- » ГБУЗ Центр медицинской профилактики ДЗМ
- » Союз Педиатров России
- » Ассоциация Педиатров-Инфекционистов
- » Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
- » ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ
- » ГБУЗ инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ
- » ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ
- » ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Председатель Конгресса

Василий Федорович Учайкин

Президент Ассоциации педиатров-инфекционистов,
академик РАН

Ответственный секретарь Конгресса

Ольга Васильевна Шамшева

Заведующая кафедрой инфекционных болезней
у детей ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.м.н., профессор, генеральный директор
Ассоциации педиатров-инфекционистов

ГРИППФЕРОН®

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный
КАПЛИ и СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ



**Экстренная профилактика
и лечение ОРВИ и гриппа даже
для беременных и детей
с первых дней жизни**

-  Снижает заболеваемость в эпидсезон в 2,5-3,5 раза
-  Сокращает длительность заболевания на 30-50%
-  Значительно снижает вероятность осложнений

Биотехнологическая компания

ФИРН М
www.firnm.ru



Реклама

Per. P. N. 000089/01 Per. ЛП. 001503

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ОТПУСК БЕЗ РЕЦЕПТА

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ