



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ

2021
Том 20 №4

ДЕТСКИЕ ИНФЕКЦИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

- ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С ОРВИ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНТРАНАЗАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНА
- НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ
В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ
- СИНДРОМ ГЕМОКОЛИТА У ДЕТЕЙ
- 30 ЛЕТ КАФЕДРЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ДЕТЕЙ ФП И ДПО СПбГМУ

DETSKIE INFEKTSII=CHILDREN'S INFECTIONS • 2021 Vol. 20, Issue 4
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.rsmirzdrav.ru, www.nildi.ru, www.nnol.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, Иваново	О. В. Молочкова — к.м.н., доцент, Москва
Р. Х. Бегайдарова — д.м.н., профессор, Караганда, Казахстан	В. П. Молочный — д.м.н., профессор, Хабаровск
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. Симованян — 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

СОДЕРЖАНИЕ

Навстречу конгрессу	5
-------------------------------	---

Оригинальные статьи

О. И. Афанасьева, Е. Г. Головачева, Л. В. Осидак, В. С. Тимонина, В. В. Гончар, Е. В. Образцова, Е. А. Дондурей, Е. С. Гончарова, А. С. Симбирцев, Д. А. Лиознов. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона	6
А. С. Левина, Е. Н. Суспицын, Н. В. Скрипченко, О. В. Голева, О. М. Ибрагимова. Генетические варианты, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями	13
С. М. Безроднова, Н. А. Яценко, Г. М. Сиражов. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае	18
О. В. Молочкова, О. Б. Ковалев, О. В. Шамшева, А. А. Сахарова, Н. В. Соколова, Е. В. Галеева, А. А. Корсунский, Н. В. Давиденко. Синдром геморрагического колита у детей: этиологическая структура в инфекционной клинике	22

Обзор литературы

А. А. Вильниц, Н. В. Скрипченко, Е. Ю. Горелик, А. В. Астапова, К. В. Маркова, Е. С. Егорова. Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля?	28
Л. Г. Горячева, Н. Д. Венцловайте, В. А. Грешнякова. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы	35
С. Б. Чуелов, А. Л. Россина. Тениозы, вызванные <i>Taenia asiatica</i> , <i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i>	42

В помощь практическому врачу

Р. А. Иванова, В. В. Васильев, Н. В. Рогозина, А. А. Гринева, Г. М. Ушакова. Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению	47
И. В. Бабаченко, Н. С. Тянь, Ю. В. Нестерова. Коклюш и коклюшеподобный синдром у детей первого года жизни.	53

Случай из практики

К. В. Маркова, Е. Ю. Скрипченко, Н. В. Скрипченко, Е. Ю. Горелик, А. А. Вильниц, А. В. Астапова, Н. Ф. Пульман. Ранний нейроборрелиоз у детей, синдром Баннварта (клинические наблюдения)	60
---	----

Юбилей

Н. В. Скрипченко. 30 лет на службе во благо здоровья детей: учим, лечим, пишем, творим	65
--	----



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. Matveev — MD, Professor, Vitebsk, Belarus
V. A. Anokhin — MD, Professor, Kazan	E. V. Mikhailova — MD, Professor, Saratov
V. F. Balikin — MD, Professor, Ivanovo	O. V. Molochkova — PhD, Associate Professor, Moscow
R. Kh. Begaydarova — MD, Professor, Karaganda, Kazakhstan	V. P. Molochniy — MD, Professor, Khabarovsk
S. M. Bezrodnova — MD, Professor, Stavropol	D. Yu. Ovsyannikov — MD, Moscow
B. M. Blokhin — MD, Professor, Moscow	N. V. Polunina — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
A. G. Bakovoy — MD, Professor, Moscow	I. V. Polesko — MD, Professor, Moscow
I. Gafanovich — MD, Jerusalem, Israel	M. S. Savenkova — MD, Professor, Moscow
A. V. Gordeets — MD, Professor, Vladivostok	I. G. Sitnikov — MD, Professor, Yaroslavl
A. V. Gorelov — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow	E. M. Simovanyan — MD, Professor, Rostov-on-Don
L. I. Ilienkov — MD, Professor, Moscow	N. V. Scripchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
T. A. Daminov — Academician of the ASRU, MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan	V. N. Timchenko — MD, Professor, St.-Peterburg
O. K. Kiselevich — PhD, Associate Professor, Moscow	L. N. Tychiev — MD, Professor, Tashkent, Uzbekistan
O. V. Kladova — MD, Professor, Moscow	V. Usonis — MD, Professor, Vilnius, Lithuania
A. A. Korsunskiy — MD, Professor, Moscow	V. F. Uchaikin — Academician of RAS, MD, Professor, Moscow
L. V. Kramar — MD, Professor, Volgograd	F. S. Kharlamova — MD, Professor, Moscow
V. V. Krasnov — MD, Professor, Nizhny Novgorod	G. A. Harchenko — MD, Professor, Astrakhan
L. A. Lityaeva — MD, Professor, Orenburg	T. A. Chebotareva — MD, Professor, Moscow
Y. V. Lobzin — Academician of RAS, MD, Professor, St.-Peterburg	S. G. Cheshik — MD, Professor, Moscow
L. N. Mazankova — MD, Professor, Moscow	O. V. Shamsheva — MD, Professor, Moscow
G. P. Martynova — MD, Professor, Krasnoyarsk	

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 02.12.2021

Circulation 3000 copies

© ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS & INFECTIONISTS

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- O. I. Afanasyeva, E. G. Golovacheva, L. V. Osidak, Y. S. Timonina, V. V. Gonchar, E. V. Obraztsova, E. A. Dondurey, E. S. Goncharova, A. S. Simbirtsev, D. A. Lioznov. Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine 6
- A. S. Levina, E. N. Suspitsin, N. V. Skripchenko, O. V. Goleva, O. M. Ibragimova. Genetic variants identified in children with recurrent infections 13
- S. M. Bezrodnova, N. A. Yatsenko, G. M. Sirazhov. Clinical, laboratory characteristics of a new Coronavirus Infection in children in the Stavropol Territory 18
- O. V. Malochkova, O. B. Kovalev, O. V. Shamsheva, A. A. Sakharova, N. V. Sokolova, E. V. Galeeva, A. A. Korsunsky, N. V. Davidenko. Hemorrhagic colitis syndrome in children: the etiological structure in the infectious diseases clinic 22

REVIEW OF THE LITERATURE

- A. A. Vilnits, N. V. Skripchenko, E. Yu. Gorelik, A. V. Astapova, K. V. Markova, E. S. Egorova. Bacterial purulent meningitis in children: is there a light at the end of the tunnel? 28
- L. G. Goriacheva, N. D. Ventslovayte, V. A. Greshnyakova. Viral hepatitis in children: state and prospects for solving the problem 35
- S. B. Chuelov, A. L. Rossina. Teniases caused by *Taenia asiatica*, *Taenia saginata*, *Taenia solium* 42

TO HELP OF PRACTICAL PEDIATRICS

- R. A. Ivanova, V. V. Vasilyev, N. V. Rogozina, A. A. Grineva, G. M. Ushakova. Congenital herpes simplex: modern approach to prevention, diagnosis, and treatment 47
- I. V. Babachenko, N. S. Tian, Yu. V. Nesterova. Pertussis and pertussis-like syndrome in young children 53

CASE REPORT

- K. V. Markova, E. Yu. Skripchenko, N. V. Skripchenko, E. Yu. Gorelik, A. A. Vilnits, A. V. Astapova, N. F. Pulman. Early neuroborreliosis in children, Bannwart syndrome (clinical observations) 60

ANNIVERSARY

- N. V. Skripchenko. 30 years of service for the health of children: we teach, we treat, we write, we create 65

Навстречу XX юбилейному Конгрессу детских инфекционистов России



XX юбилейный Конгресс детских инфекционистов России традиционно посвящен актуальным вопросам инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. Отличительной особенностью данного конгресса является то, что он проходит в условиях пандемии, когда невозможно избежать наличия проблем, связанных с определенными ограничениями. Пандемия коронавирусной инфекции внесла коррективы во все сферы жизни, в том числе и в образование. Педагогам и студентам пришлось осваивать технологии удаленной учебы и работы. В изменившихся условиях нашей главной заботой стало сохранение здоровья студентов, преподавателей и сотрудников университетов. Не удалось избежать и потерь...

И, тем не менее, в самые короткие сроки нам удалось нарастить применение цифровых технологий, отработать новые методики онлайн-обучения и при этом сохранить высокое качество образования.

Взаимодействие медицинских университетов, реализующих программы высшего профессионального образования и осуществляющих подготовку высококвалифицированных специалистов, с врачами практического звена здравоохранения возможно при проведении конференций и конгрессов в различном формате. Основная цель конгресса детских инфекционистов — повышение качества и доступнос-

ти оказываемой врачами-педиатрами специализированной медицинской помощи детскому населению за счет углубления их знаний по всем направлениям инфектологии, проведения дискуссий и мастер-классов ведущими детскими инфекционистами России.

Тематика научных направлений XX Конгресса детских инфекционистов России, актуальность проблем, которые будут обсуждаться в работе симпозиумов, предполагают образовательный мультидисциплинарный подход в проблеме различных инфекций — новые инновационные возможности в диагностике, лечении и профилактике, в том числе в диагностике и лечении столь актуальной в настоящее время новой коронавирусной инфекции, внебольничных вирусных и бактериальных пневмоний, герпес-вирусных инфекций, природно-очаговых инфекций. Отдельные симпозиумы будут посвящены детскому мультисистемному воспалительному синдрому, ассоциированному с COVID-19, туберкулезу детей и подростков, ВИЧ-инфекции, острым кишечным инфекциям, паразитарным заболеваниям, а также роли инфекции в развитии соматической патологии. В ряде симпозиумов будут обсуждаться вопросы вакцинопрофилактики в период пандемии.

Программой Конгресса предусмотрены образовательные симпозиумы и семинары, аккредитованные в системе непрерывного медицинского образования. Традиционно пройдет конкурс молодых ученых в рамках постерной сессии.

Мы рады приветствовать участников XX Конгресса детских инфекционистов и надеемся на активное участие в его плодотворной работе представителей педиатрических стационаров и амбулаторной службы, организаторов здравоохранения, руководителей и сотрудников кафедр медицинских университетов из различных регионов России и стран СНГ.

*О.В. Шамшева, д.м.н., профессор,
зав. кафедрой инфекционных болезней у детей
РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
заместитель главного редактора*

Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона

О. И. Афанасьева¹, Е. Г. Головачева¹, Л. В. Осидак¹, В. С. Тимонина¹, В. В. Гончар¹, Е. В. Образцова¹, Е. А. Дондурей¹, Е. С. Гончарова¹, А. С. Симбирцев², Д. А. Лиознов¹

¹ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучить особенности динамики локальной и системной цитокиновой продукции у детей с разными клиническими формами ОРВИ, включая COVID-19, и оценить эффективность местной интерферонотерапии.

Пациенты и методы: обследовано 180 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет с верифицированным диагнозом ОРВИ (включая COVID-19). Пациенты были разделены на 2 группы (основную и контрольную) по 90 человек каждая. В основной группе в составе комплексного лечения пациенты применяли интраназальный препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b (IFN- α 2b) Гриппферон®. Цитокиновый статус оценивали по показателям содержания IFN- α и - γ , IL-1 β , IL-8, IL-4, IL-10, IL-17 в сыворотке крови и в нософарингеальных материалах методом иммуноферментного анализа.

Результаты: выявлены статистически значимые различия в системном и локальном содержании отдельных цитокинов при ОРВИ разной этиологии в зависимости от уровня поражения респираторного тракта. Интраназальное применение препарата рекомбинантного IFN- α 2b (Гриппферона) у детей в ранние сроки ОРВИ, в том числе при COVID-19, способствовало снижению высокого содержания цитокинов IL-1 β и IL-8 в носоглотке за счет уменьшения вирусной нагрузки на организм, что приводило к сокращению продолжительности катаральных симптомов заболевания и интоксикации. Статистически значимо снижались и сроки элиминации возбудителей.

Ключевые слова: цитокины, цитокиновый статус, системный и локальный иммунитет, COVID-19, острые респираторные вирусные инфекции, дети, рекомбинантный интерферон альфа-2b, Гриппферон, интраназальное применение

Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine

O. I. Afanasyeva¹, E. G. Golovacheva¹, L. V. Osidak¹, V. S. Timonina¹, V. V. Gonchar¹, E. V. Obratsova¹, E. A. Dondurey¹, E. S. Goncharova¹, A. S. Simbirtsev², D. A. Lioznov¹

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

²State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg

Objective: to study the dynamics of local and systemic cytokine production in children with different clinical forms of acute respiratory viral infections (ARVI), including COVID-19, and to assess the effectiveness of local interferon-based therapy.

Patients and methods: The study included 180 patients aged from 1 month to 17 years with confirmed acute respiratory viral infections (ARVI), including COVID-19. Patients were divided into 2 groups (main and control) of 90 people each. In the main group patients received the intranasal interferon-based medicine Grippferon® in addition to the basic therapy, the control group patients received only basic therapy. The cytokine status was assessed by the content of IFN- α and - γ , IL-1 β , IL-8, IL-4, IL-10, IL-17 in blood serum and in nasopharyngeal secretions by enzyme immunoassay kits ("Cytokine", St. Petersburg).

Results: Statistically significant differences were revealed in the systemic and local content of individual cytokines in ARVI of different etiologies, depending on the level of damage to the respiratory tract. The use of the interferon-based medicine Grippferon® for intranasal use in children in the early stages of ARVI, including COVID-19, helps to decrease the high content of cytokines IL-1 β and IL-8 in the nasopharynx by reducing the viral load. As a result, the duration of catarrhal disease symptoms and intoxication was also significantly reduced as well as the pathogen elimination time.

Keywords: cytokines, cytokine status, systemic and local immunity, COVID-19, acute respiratory viral infections, children, recombinant interferon alpha-2b, Grippferon, intranasal use

Для цитирования: Афанасьева О.И., Е.Г. Головачева, Л.В. Осидак, В.С. Тимонина, В.В. Гончар, Е.В. Образцова, Е.А. Дондурей, Е.С. Гончарова, А.С. Симбирцев, Д.А. Лиознов. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона. Детские инфекции. 2021; 20(4):6-12. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12

For citation: Afanasyeva O.I., E.G. Golovacheva, L.V. Osidak, V.S. Timonina, V.V. Gonchar, E.V. Obratsova, E.A. Dondurey, E.S. Goncharova, A.S. Simbirtsev, D.A. Lioznov. Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):6-12. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12

Информация об авторах:

Афанасьева О.И. (O. Afanasyeva), д.м.н., заведующий отделом РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; olga-afanasyeva57@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1229-171X>

Головачева Е.Г. (E. Golovacheva), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0002-1934-7288>

Осидак Л.В. (L. Osidak), д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-1140-3158>

Тимонина В.С. (V. Timonina), научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0002-2887-0126>

Дондурей Е.А. (E. Dondurey), к.м.н., ст. научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-2382-9172>

Гончар В.В. (V. Gonchar), научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия; <http://orcid.org/0000-0003-4773-889X>

Образцова Е.В. (E. Obratsova), к.м.н., ст. научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

<http://orcid.org/0000-0001-8762-6724>

Гончарова Е.С. (E. Goncharova), к.м.н., ст. научный сотрудник отдела РВИ у детей, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

<http://orcid.org/0000-0002-1615-9919>

Симбирцев А.С. (A. Simbirtsev), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России;

<http://orcid.org/0000-0001-9709-9825>

Леонов Д.А. (D. Lioznov), д.м.н., профессор, Директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России;

<http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>

По структурным особенностям и биологическому действию семейство цитокинов делится на несколько самостоятельных групп — интерлейкины, интерфероны, хемокины, ростовые и колониестимулирующие факторы.

В настоящее время большое внимание уделяется про- и противовоспалительным цитокинам, участвующим в процессах врожденного иммунитета, действие которых связано с биологическими эффектами, определяющими тяжесть течения и исход острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Системе цитокинов принадлежит ведущая роль в надзоре за генетическим постоянством клеточных структур, ответственных за распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации, а также в регуляции взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем организма [1, 2]. Интерфероны (ИФН) — одна из наиболее изученных групп цитокинов, представленных семейством белков с противовирусной, иммуномодулирующей, антипролиферативной и другими видами биологической активности.

Наряду с изученными свойствами ИФН, обладающих универсальными противовирусными свойствами (способностью к ингибированию репродукции РНК- и ДНК-содержащих вирусов и сигнализирующих здоровым клеткам об опасности заражения), особая роль отведена IL-1 β , IL-8 и IL-17. В результате непрямого иммунорегулирования воспалительных процессов путем влияния на продукцию IL-8 и GM-CSF (гемопозитический ростовой фактор) реализуется защита против многих видов патогенов (бактерии, вирусы, грибы, гельминты) [1, 3]. Известно, что Th-17 клетки индуцируют местное воспаление и способствуют активации иммунопатологических процессов. Сигналы, которые осуществляются через IL-8 и IL-17, являются приоритетными для привлечения нейтрофилов в очаг воспаления. Кроме того, доказана роль IL-17 в активации иммунного ответа по Th-2 типу, ответственного за развитие аллергических реакций [1, 4, 5].

Установлено, что в ответ на вирусную инфекцию альвеолярные эпителиальные клетки легких выделяют ИФН первого (I) (IFN- α/β) и третьего (III) (IFN- λ) типов, которые подавляют репродукцию вирусов.

По данным некоторых зарубежных исследователей IFN- λ может вызывать апоптоз и гибель не только инфицированных, но и здоровых клеток, нарушение пролиферации и барьерной функции эпителия, что препятствует восстановлению ткани легких и способствует распространению микрофлоры носоглотки, повышая частоту развития бактериальной суперинфекции, тогда как интерфероны I типа (IFN- α/β) повреждающего действия не оказывают [1, 6].

Реальную угрозу повышения летальности в медицинской практике в эпидемические периоды создаёт развитие тяжелых вирусиндуцированных синдромов, что особенно часто наблюдалось во время последних эпидемий. У пациентов с синдромами, нарушающими функцию дыхания и представляющими опасность для жизни (стеноз гортани,

обструктивный синдром), выявлен характерный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, включая ИФН. Ранее авторами статьи был запатентован способ прогнозирования тяжести заболевания и продолжительности синдромов на основании разработанных коэффициентов соотношения IFN- γ /IL-10 и IFN- γ /IL-4, увеличение которых в несколько раз свидетельствовало о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу и позволяло прогнозировать неблагоприятное течение ОРВИ [7, 8].

Исследованиями было доказано, что у пациентов с тяжелыми формами гриппа и ОРВИ различной этиологии, включая COVID-19, число плазматоидных дендритных клеток снижается и отмечается угнетение ИФН-ответа в сочетании с повышением активности провоспалительных реакций, что способствует генерализации инфекции [8, 9].

Учитывая вышесказанное, в условиях пандемического периода оценка степени корреляции между показателями системного и местного цитокинового статуса (в крови и носоглотке) важна и необходима для оптимизации терапии респираторных инфекций. Препараты рекомбинантных интерферонов, в частности IFN- α 2b, вводимые интраназально, давно используются для профилактики и лечения различных ОРВИ и гриппа, особенно на ранней стадии заболевания. Согласно данным в работах Zhongji Meng, профилактическое использование интраназальных форм рекомбинантного IFN- α 2b у здоровых наблюдаемых в Китае ($n = 14\,391$) достоверно снизило степень распространения COVID-19 [10, 11, 12].

Результаты исследований, проведенных российскими специалистами, показали эффективность интраназального применения препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b (Гриппферона) в качестве средства неспецифической профилактики COVID-19 у медицинских работников [13, 14].

Цель: изучить особенности динамики локальной и системной цитокиновой продукции у детей с разными клиническими формами ОРВИ, включая COVID-19, и оценить эффективность местной интерферонотерапии.

Материалы и методы исследования

Наблюдение пациентов проводилось в осенне-зимний период 2019–2020 гг. в период подъема сезонной заболеваемости ОРВИ и в начале пандемии COVID-19 в двух педиатрических стационарах Санкт-Петербурга (базовых для ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»). Исследование было проведено в соответствии с федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 01.09.2010 (с ред. от 01.01.2017) и Правилами Надлежащей клинической практики государств — членов ЕАЭС и согласно заключению этической комиссии института с обязательным получением информированного согласия родителей и/или пациентов на участие в исследовании [15].

Методом случайной выборки по очередности поступления в стационар из 229 пациентов, госпитализированных по поводу ОРВИ, для последующего анализа было отобрано 180 (78,6%) человек (в возрасте от 1 месяца до 17 лет) с установленной этиологией заболевания. Пациенты рандомизировались в две сравниваемые группы (основная и контрольная, $n = 90$ в каждой).

Для исследования был выбран отечественный оригинальный препарат рекомбинантного ИФН альфа-2b для интраназального применения — Гриппферон® (разработан и производится биотехнологической компанией ФИРН М), выпускаемый в форме готовых к применению назальных капель и спрея дозированного. В 1 мл препарата содержится не менее 10 тыс. МЕ ИФН альфа-2b. Гриппферон® обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствами, действует в месте первичного внедрения и размножения респираторных вирусов — в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. Гриппферон® показан для профилактики и лечения ОРВИ у всех возрастных групп, включая детей с первых дней жизни и беременных [16, 17, 18].

Пациенты основной группы получали интраназальный препарат рекомбинантного ИФН альфа-2b (в форме спрея) и базисную терапию (жаропонижающие средства,

деконгестанты), в группе контроля использовали только базисную терапию.

Среди включенных в исследование пациентов преобладали диагнозы: острый назофарингит (ОНФ — J.00) и ларинготрахеит (ОЛТ — J.04.2). Острый обструктивный ларингит (круп — J.05) или бронхит (острый — J.20 или обструктивный — J.21.9) отмечали у каждого пятого ребенка с ОРВИ. Этиологию заболевания устанавливали при помощи обнаружения антигенов возбудителя в материале из носовых ходов и носоглотки методом ПЦР и иммунофлуоресцентным (ИФЛ) экспресс-методом [19].

Содержание цитокинов (IFN- α и - γ , IL-1 β , IL-8, IL-4, IL-10, IL-17), как в назофарингеальных соскобах, так и в сыворотке крови у 180 пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (производства ООО «Цитокин») в лаборатории ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России. Пробы хранили при температуре -20°C до проведения иммунологического исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Оценка достоверности различия полученных результатов проводилась вычислением непараметрических критериев:

Таблица 1. Этиология ОРВИ у наблюдаемых пациентов
Table 1. Etiology of ARVI in children ($n = 180$)

Этиология Etiology		Частота обнаружения возбудителя Frequency of pathogen detection (абс/%), $n = 180$	
Грипп Influenza		20/11,1	Моно/Mono
			12/6,7
Коронавирусы Coronaviruses	229E, OC43	20/11,1	Микст/Mixed
			8/4,4
	SARS-CoV-2	33/18,3	Моно/Mono
			15/8,3
РС-вирус RSV		16/8,9	Микст/Mixed
			4/2,2
Аденовирус Adenovirus		10/5,6	Моно/Mono
			8/4,4
Парагрипп (I, II, III) Parainfluenza		19/10,6	Микст/Mixed
			2/1,1
Риновирус Rhinovirus		36/20,0	Моно/Mono
			15/8,3
Метаневмовирус Metapneumovirus		16/8,9	Микст/Mixed
			4/2,2
Микоплазма пневмонии Mycoplasma pneumoniae		10/5,6	Моно/Mono
			6/3,3
Всего Total		180/100,0	Микст/Mixed
			43/23,9

Манна-Уитни (для независимых рядов) и рангового критерия Уилкоксона (для зависимых рядов) [20].

Результаты и их обсуждение

В целом, в этиологической структуре ОРВИ у наблюдаемых пациентов несколько преобладал новый коронавирус SARS-CoV-2 в виде моноинфекции (18,3% наблюдений), примерно с такой же частотой выявлялся риновирус (табл.1). Вирусы гриппа, как и CoV-OC43 и CoV-229E, определялись в 11,1% наблюдений. Другие возбудители встречались реже. Всего моноинфекции имели место у 137 (76,1%) человек, микст-инфекции (в сочетании ≥ 2 вирусных антигенов) у 43 (23,9%) пациентов.

В исследование включались пациенты со среднетяжелыми формами ОРВИ, в том числе и с COVID-19. Острое начало с повышением температуры тела от $37,5^{\circ}$ до $38,9^{\circ}\text{C}$ (согласно критериям включения в исследование) регистрировалось в 100% случаев. Выраженность и продолжительность интоксикационного синдрома (недомогания, снижения аппетита, головной боли и пр.), а также катаральных проявлений в носоглотке, гортани и трахее зависели как от этиологии заболевания, так и от иммунного ответа, обусловленного в первую очередь активностью продукции цитокинов. Следует отметить, что клиническая картина COVID-19 у детей не отличалась от симптомов ОРВИ другой доказанной этиологии.

Сравнительный анализ выработки цитокинов в ответ на внедрение возбудителя выявил более активную их продук-

цию в крови и очень низкую — во входных воротах инфекции (табл. 2).

Было показано, что содержание IL-1 β , IFN- α и IFN- γ в сыворотке крови пациентов в острый период гриппа (особенно при моноинфекции) оказалось статистически значимо более высоким, чем при ОРВИ другой этиологии, в том числе вызванных SARS-CoV-2 (COVID-19). Указанные цитокины способствуют стимуляции синтеза белков острой фазы воспаления, что и обуславливает выраженный интоксикационный синдром, характерный для гриппозной инфекции. При этом показатели содержания IFN- α и IFN- γ в материале из носоглотки были низкими, в большинстве случаев нулевыми. Повышенный уровень IL-1 β в материалах из носоглотки, наблюдаемый при ОРВИ разной этиологии, в том числе и при COVID-19, по сравнению с гриппом ($p < 0,05$), в совокупности с высоким уровнем хемоаттрактанта IL-8, вызывали отек и/или кратковременную потерю обоняния, а также могли стать причиной развития бронхообструкции и свидетельствовать о гиперреактивности бронхов.

Следует отметить, что уровень IL-8 в носоглотке при COVID-19 был достоверно более высоким, чем при гриппе. Это объясняет скудный катаральный синдром при гриппе в первый день заболевания и более выраженный при любой другой этиологической форме респираторной инфекции. Эти данные были сходны у пациентов разного возраста.

Таблица 2. Содержание системных и локальных цитокинов в начальный период ОРВИ
Table 2. The content of systemic and local cytokines in the initial period of ARVI

Цитокины Cytokines (M $\pm$ m)		Показатели содержания цитокинов у наблюдаемых детей (пг/мл) Cytokine content indicators in children (pg/ml)				
		Грипп Influenza		ОРВИ (ПЦР+) ARVI (PCR+)		SARS-CoV-2
		Моно n = 12	Микст n = 8	Моно n = 92	Микст n = 35	n = 33
IL-1 β	A	168,0 $\pm$ 28,5	108,0 $\pm$ 28,5	1,27 $\pm$ 0,62	4,2 $\pm$ 2,17	0,87 $\pm$ 0,26
	B	0	0	11,4 $\pm$ 4,67	31,0 $\pm$ 16,94*	68,0 $\pm$ 28,52*
IL-4	A	4,8 $\pm$ 1,56	3,0 $\pm$ 1,0	2,2 $\pm$ 0,43	4,21 $\pm$ 1,9	2,0 $\pm$ 0,91
	B	0	0	0	0	0,6 $\pm$ 0,22
IL-8	A	280,4 $\pm$ 50,3	371,3 $\pm$ 4,7	485 $\pm$ 32,7*	439 $\pm$ 6,9*	369,4 $\pm$ 15,9
	B	527,4 $\pm$ 291,8	2798,0 $\pm$ 758,1*	2763,2 $\pm$ 410,9*	1867,7 $\pm$ 714,7*	2062,3 $\pm$ 566,7*
IL-10	A	40,14 $\pm$ 4,1	33,0 $\pm$ 7,1	30,23 $\pm$ 5,47	44,11 $\pm$ 3,44	37,57 $\pm$ 6,67
	B	0	0	0	0	0
IL-17	A	318,62 $\pm$ 67,6	63,4 $\pm$ 37,8*	118,3 $\pm$ 24,8*	443,8 $\pm$ 87,7*	197,75 $\pm$ 43,3 *
	B	0	0	0	0	0
IFN- α	A	110,4 $\pm$ 10,4	100,6 $\pm$ 2,8	81,5 $\pm$ 9,7*	66,4 $\pm$ 7,4**	96,7 $\pm$ 18,1
	B	0	0	0	0	0
IFN- γ	A	974,2 $\pm$ 135,6	557,5 $\pm$ 87,9*	501,6 $\pm$ 148,0 *	578,8 $\pm$ 17,5*	622,1 $\pm$ 108,2*
	B	0	0	0	0	2,5 $\pm$ 0,7

A — в сыворотке крови; B — в носоглотке; A — in the blood serum; B — in the nasopharynx;

* — $p < 0,05$ по отношению к показателям при гриппе моно-; ** — $p < 0,05$ по отношению к соответствующему показателю при гриппе микст-; * — $p < 0,05$ in relation to the indicators for flu (mono-infection); ** — $p < 0,05$ in relation to the corresponding indicator for flu (mixed infection)

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови в острый период ОРВИ
Table 3. The content of cytokines in the blood serum in the acute period of ARVI

Цитокины pg/ml Cytokines pg/ml	Наблюдаемые группы детей/Children groups			
	Норма/Norm [8]	Назофарингит Nasopharyngitis n = 95	Острый ларинготрахеит Acute laryngotracheitis n = 63	Бронхит/Bronchitis n = 22
IL-1 β	15,6 $\pm$ 2,4	74,0 $\pm$ 28,52*	58,0 $\pm$ 28,52*	36,4 $\pm$ 0,26
IL-4	1,5 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 2,9	6,3 $\pm$ 2,4	5,8 $\pm$ 0,5
IL-8	25,1 $\pm$ 3,5	120,3 $\pm$ 49,7*	147,3 $\pm$ 59,7*	425,1 $\pm$ 60,6
IL-10	18,3 $\pm$ 4,3	49,7 $\pm$ 10,4 **	26,1 $\pm$ 3,3*	38,3 $\pm$ 4,3
IL-17	21,0 $\pm$ 3,1	212,7 $\pm$ 71,9*	425,1 $\pm$ 77,0*	322,0 $\pm$ 93,1
IFN- α	23,3 $\pm$ 3,8	113,3 $\pm$ 19,1**	83,2 $\pm$ 20,4	73,3 $\pm$ 15,8
IFN- γ	25,6 $\pm$ 2,7	733,7 $\pm$ 227,1	993,6 $\pm$ 198,3	477,6 $\pm$ 126,3*
IFN- γ /IL-10	1,5 $\pm$ 0,3	15,5 $\pm$ 2,8**	39,3 $\pm$ 4,8*	26,5 $\pm$ 3,2*

* — различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к показателям при бронхите; * — при сравнении с соответствующим показателем при остром ларинготрахеите; * — the differences are significant ($p < 0,05$) in relation to the indicators for bronchitis; * — when comparing with the corresponding indicator for acute laryngotracheitis

Значимые отличия активности образования цитокинов были выявлены при различном уровне поражения дыхательных путей независимо от возбудителя. Так, содержание в сыворотке крови IFN- α , ответственного за ранние цитокиновые реакции и непосредственно за противовирусную защиту организма, было статистически значимо выше при остром назофарингите по сравнению с его содержанием при остром бронхите ($p < 0,05$).

Достоверно высокий уровень IL-8, определяемый в сыворотке крови у пациентов с бронхитом, приводит к значительной миграции нейтрофилов в очаг воспаления, что является частью системных защитных иммунологических реакций. Однако при этом отмечалась обратная корреляция с более низким уровнем IFN- α ($r = -0,58$), что в свою очередь свидетельствует о недостаточной активации врожденного иммунитета при встрече с возбудителями ОРВИ и становится одним из факторов поражения нижних отделов респираторного тракта (табл. 3).

Следует также отметить достоверное повышение IL-17 в сыворотке крови при остром ларинготрахеите, сопровождающимся ложным крупом, тогда как при остром назофарингите и остром бронхите этот показатель был статистически значимо более низким ($p < 0,05$).

Коэффициент соотношения IFN- γ /IL-10 при остром ларинготрахеите и остром обструктивном бронхите был статистически значимо выше, чем при остром назофарингите, что свидетельствовало о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу, менее эффективному при вирусных инфекциях, с чем обычно связано тяжелое течение заболевания [8, 21]. Выявлена тесная корреляция этого показателя с высоким содержанием IL-17 ($r = 0,67$), что также может способствовать проявлению аллергической реакции и развитию такого угрожающего жизни состояния, как круп у детей младшего возраста [17, 18, 22].

В назофарингеальных материалах не удалось выявить присутствия IL-4 и IL-10, а также IFN- α и IFN- γ , что может быть связано с их быстрым разрушением на слизистых оболочках. В связи с полученными результатами в острый период ОРВИ становится актуальным местное применение препаратов рекомбинантного ИФН. Включение в комплексную терапию интраназального препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b (Гриппферона) показало статистически значимую ускоренную ликвидацию всех симптомов заболевания и способствовало более быстрому выздоровлению пациентов в целом (табл. 4).

Зафиксировано наиболее выраженное влияние препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b на динамику температурной реакции, которая уже на второй день после начала применения Гриппферона в 80,0% случаев снизилась до субфебрильных цифр, сохраняясь фебрильной у 6 (6,7%) детей в основной группе в отличие от 42 (42,2%) пациентов группы контроля.

Кроме того, начало элиминации вирусов из носоглотки на фоне местной интерферонотерапии отмечено на 3 сутки от начала заболевания: возбудители определялись у 37 (41,1%) пациентов из 90 (100%), тогда как у детей группы контроля вирусные антигены сохранялись у 71 (78,9%) человека из 90 — на 3 сутки и у 57 (63,3%) пациентов — на 5 сутки. Полное очищение носоглотки от антигенов, в том числе и SARS-CoV-2, через 5 дней после начала применения рекомбинантного ИФН альфа-2b регистрировалось у всех пациентов основной группы (100%).

Данный факт нашел отражение и в динамике медиаторов воспаления. Применение препарата способствовало снижению содержания наиболее информативных цитокинов в материале из носоглотки: IL-1 β , ответственного за развитие острого воспаления, и IL-8, хемоаттрактанта, привлекающего нейтрофилы в очаг воспаления (табл. 5).

Выраженность и продолжительность катарального синдрома коррелировала с уровнем содержания IL-1 β и IL-8 в

Таблица 4. Результаты изучения лечебной эффективности интраназального препарата рекомбинантного IFN- α 2b (Гриппферон)
Table 4. Treatment effectiveness results of intranasal recombinant interferon alpha-2b medicine (Grippferon)

		Продолжительность симптомов в группах, дни Symptoms duration in groups, days ($M \pm m$)		
Симптомы ОРВИ Symptoms of ARVI		Основная группа Main group $n = 90$	Группа контроля Control group $n = 90$	$p < 0,01$
Повышение температуры тела Body temperature increase	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$1,1 \pm 0,07$	$2,6 \pm 0,08$	+
	Всего/Total	$2,6 \pm 0,12$	$4,2 \pm 0,17$	+
Интоксикация Intoxication		$2,4 \pm 0,06$	$3,6 \pm 0,25$	+
Катаральные симптомы в носоглотке, гортани и бронхах Catarrhal symptoms in the nasopharynx, larynx and bronchi		$4,8 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,2$	+

Таблица 5. Динамика цитокинов IL-1 β и IL-8 в материале из носоглотки
Table 5. Dynamics of IL-1 β and IL-8 cytokines in nasopharyngeal secretions

		Наблюдаемые группы детей Children groups					
Цитокины pg/ml Cytokines pg/ml		Основная группа Main group $n = 90$			Группа контроля Control group $n = 90$		
		I $n = 48$	II $n = 33$	III $n = 9$	I $n = 47$	II $n = 30$	III $n = 13$
IL-1 β	1	$12,4 \pm 1,7$	$32,4 \pm 11,9^*$	$36,1 \pm 2,5^*$	$11,4 \pm 1,5$	$29,0 \pm 6,4^*$	$42,0 \pm 2,5^*$
	2	$3,2 \pm 0,8^{**}$	$14,2 \pm 2,4^{**}$	$18,8 \pm 3,6^{**}$	$9,7 \pm 1,6$	$24,2 \pm 7,3$	$34,8 \pm 3,2^*$
IL-8	1	$2643,3 \pm 343,4$	$9940,5 \pm 326,7$	$3940,0 \pm 109,2$	$1966,1 \pm 508,8$	$8531,7 \pm 462,8$	$3670,0 \pm 506,8$
	2	$1757,1 \pm 415,7^{**}$	$4875,0 \pm 923,5^{**}$	$1140,0 \pm 446,7^{**}$	$2216,4 \pm 496,3$	$6560,0 \pm 712,1$	$2180,0 \pm 327,5$

I — Нозофарингит; II — Острый Ларинготрахеит; III — Бронхит; I — Nasopharyngitis; II — Acute laryngotracheitis; III — Bronchitis

1 — 1-й день; 2 — 5-й день; 1 — 1st day; 2 — 5th day

* — различия статистически значимы ($p < 0,05$) по отношению к показателям при нозофарингите; ** — по отношению к показателю в 1-й день исследования; * — the differences are significant ($p < 0.05$) in relation to the indicators for nasopharyngitis; ** — in relation to the indicator on the first study day

носовых смывах на первом визите, а снижение их уровня на пятый день наблюдения соответствовало редукции местного воспаления и, соответственно, катарального синдрома в носоглотке, гортани и бронхах.

Таким образом, сопоставление показателей содержания интерферонов и других интерлейкинов в нозофарингеальных смывах и сыворотке крови имеет информативное значение для рационального назначения интерферонотерапии.

Выводы

■ В результате изучения динамики цитокиновых реакций при ОРВИ разной этиологии, в том числе вызванных SARS-CoV-2, определены достоверные различия в содержании отдельных цитокинов на системном и местном уровне (во входных воротах инфекции). Сравнительный анализ выработки цитокинов в ответ на внедрение вирусов ОРВИ (за исключением вирусов гриппа) выявил более активную их продукцию в крови и очень низкую во входных воротах инфекции. При этом в материале из носоглотки информативными следует считать IL-1 β , IL-8, ответственные за воспалительный синдром, проявляющийся катаральными симптомами.

■ Низкие показатели продукции IFN как - α , так и - γ в сочетании с повышением содержания IL-10, приводили к увеличению соотношения IFN- α и IFN- γ /IL-10, что позволяло прогнозировать вероятность развития осложнений и требовало назначения препаратов интерферона.

■ Использование материала из носоглотки для определения наиболее информативных цитокинов IL-1 β , IL-8, IFN- α , IFN- γ в динамике следует считать менее инвазивным методом, позволяющим прогнозировать продолжительность заболевания.

■ Показатель содержания сывороточного IL-17, оказавшегося статистически значимо более высоким у пациентов с крупом и обструктивным бронхитом, может использоваться как предиктор тяжести заболевания и развития этих угрожающих жизни состояний.

■ Применение интраназального препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b (Гриппферона) у детей разного возраста в ранние сроки ОРВИ, в том числе COVID-19, способствует сокращению продолжительности периода интоксикации и катаральных симптомов, и, соответственно, всего заболевания в целом за счет противо-

вирусного действия ИФН, обуславливающего снижение вирусной нагрузки на организм.

■ Сокращение сроков вирусыведения предотвращает опасность заражения окружающих людей, особенно медицинских работников.

Литература/References:

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3(2):16–21. [Simbircev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Cytokines and Inflammation*. 2004; 3(2):16–21. (In Russ)].
2. Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 2010; 129(3):311–321.
3. Henry T., Kirinmanjwara G.S., Ruby T., Jones J.W., Peng K., Perret M., Ho L., Saver J.D., Iwakura Y., Metzger D.W., Monack D.M. Type I IFN signaling constrains IL-17A/F secretion by gamma delta T cells during bacterial infections. *J Immunol*, 2010; 184(7): 3755–3767.
4. Harrington L.E., Hattori R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 2005; 6(11):1123–1132.
5. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Семейство интерлейкинов-17. Аллергология и иммунология. 2015; 16(1):154–164. [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Interleukin 17 family. *Allergology and Immunology*. 2015; 16(1):154–164. (In Russ)].
6. Major J. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. J. Major, Stefania Croatto, I. Miriam Uorion2, Teresa M. McCabe1, Hans Henrik Gad3 et al *Science* 07 Aug 2020; Vol. 369, Issue 6504, pp. 712–717 DOI: 10.1126/science.abc2061
7. Патент №2424768 — Способ прогнозирования течения заболевания у детей при острых респираторных вирусных инфекциях от 19.06.2009, Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Калинина Н.М., Образцова Е.В., Осидак Л.В. [Patent No. 2424768 — A method for predicting the course of the disease in children with acute respiratory viral infections from 06/19/2009 Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Kalinina N.M., Obraztsova E.V., Osidak L.V. (In Russ)].
8. Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Королева Е.Г., Тимченко В.Н. Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферонотерапии. Детские инфекции. 2017; 16(1):7–12. [Golovacheva E.G., Afanasyeva V.S., Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Obraztsova E.V., Koroleva E.G., Timchenko V.N. The dynamics of the immune response to influenza in children treated with interferon. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2017; 16(1):7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-7-12>]
9. Hadjadj J., Nader Yatim, Laura Barnabei, Aurélien Corneau, Jeremy Boussier et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 07 Aug 2020; 369(6504):718–724 DOI: 0.1126/science.abc6027
10. Zhongji Meng, Tongyu Wang, Chen Li, Xinhe Chen, Longli Li, Xueqin Qin, Hai Li, Jie Luo. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061473>
11. García-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res*. 2011; 162(1):12–8. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.10.01711
12. Wadman M. Can interferons stop COVID-19 before it takes hold? *Science*, 10 Jul 2020; 369(6500):125–126. DOI: 1126/science.369.6500.12512
13. Фельдблюм И.В., Деятков М.Ю., Гендлер А.А., Мальцева С.М., Репин Т.М., Николенько В.Н. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(1):26–32. [Feldblum I.V., Devyatkov M.Yu., Gendler A.A., Maltseva S.M., Repin T.M., Nikolenko V.N. The efficacy of intranasal recombinant interferon alpha-2b for emergency prevention of covid-19 in healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021; 19(1):26–32. (In Russ)].
14. Хлынина Ю.О., Арова А.А., Невинский А.Б. Применение интерферона альфа-2b для профилактики новой коронавирусной инфекции у медицинских работников. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(2): 65–69. [Khlynina Yu.O., Sharova A.A., Nevinsky A.B. The use of interferon alpha-2b for prevention of novel coronavirus infection in healthcare workers. *Infectious Diseases*. 2021; 19(2):65–69 (In Russ)].
15. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование. Качественная клиническая практика. 2017; 1:34–41. [Belousov D.Yu., Cheberda A.E. Pharmacoepidemiological research: methodology and regulation. *Qualitative clinical practice=Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017; 1:34–41. (In Russ)].
16. Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ. Паликлина. 2008; 5:22–26. [Gaponyuk P.Ya., Doroshenko E.M. The role of the Russian medicine Grippferon in the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Poliklinika*. 2008; 5:22–26. (In Russ)].
17. Краснов В.В. Эффективность рекомбинантного интерферона-альфа в лечении и профилактике ОРВИ. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(4):44–52. [Krasnov V.V. The effectiveness of recombinant interferon-alpha in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Questions of Practical Pediatrics*. 2016; 11(4):44–52. (In Russ)].
18. Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., и др. Рекомбинантный интерферон α-2b в терапии и профилактике ОРВИ. Фарматека. 2020; 27(1):80–9. [Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., et al. Recombinant interferon α-2b in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Pharmateca*. 2020; 27(1): 80–9. (In Russ) <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.1.80-9>].
19. Сборник методических рекомендаций по выделению вирусов, ИФ и ПЦР-диагностике гриппа, вводу данных сигнального надзора в систему online, СПб.: Медицинское информационное агентство, 2011:68. [Collection of methodological recommendations on the isolation of viruses, IF and PCR diagnostics of influenza, the introduction of signaling surveillance data in the system. St. Petersburg: Medical News Agency, 2011:68. (In Russ)].
20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002:312. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA package. M.:MediaSphere, 2002:312. (In Russ)].
21. Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л., Осидак Л.В., Заришнюк П.В., Го А.А. Цитокинодерживающие препараты в комплексной терапии гриппа и гриппоподобных заболеваний у взрослых. Журнал инфектологии. 2012; 4(4):52–58. [Voloshchuk L.V., Golovacheva E.G., Mushkatina A.L., Osidak L.V., Zarishnyuk P.V., Go A.A. Cytokine-containing drugs in the complex therapy of influenza and flu-like diseases in adults. *Journal of Infectology*. 2012; 4(4):52–58. (In Russ)].
22. Hizawa N., Kawaguchi M., Huang S.K., Nishimura M. Role of interleukin-17 in chronic inflammatory and allergic lung disease. *Clin Exp Allergy*, 2006; 36(9):1109–1114.

Статья поступила 29.11.21

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

Conflict of interest: The authors confirmed that there is no conflict of interest and financial support.

Генетические варианты, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями

(к 30-летию Юбилею кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)
А. С. Левина^{1,2}, Е. Н. Суспицын^{1,3}, Н. В. Скрипченко^{1,2}, О. В. Голева², О. М. Ибрагимова²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время наиболее эффективным способом диагностики наследственных дефектов иммунной системы является молекулярно-генетическое исследование, результаты которого оцениваются в совокупности с данными клинико-лабораторных исследований.

Цель: оценка частоты и спектра редких вариантов генов, ассоциированных с развитием первичных иммунодефицитов (ПИД), у детей с рекуррентными инфекциями.

Материалы и методы: Образцы ДНК 113 детей с рекуррентными инфекциями проанализированы методом таргетного высокопроизводительного секвенирования на предмет наличия мутаций в генах ПИД.

Результаты: патогенные варианты, соответствующие потенциальному диагнозу ПИД, выявлены у 8% пациентов. У 47,8% детей выявлены варианты генов, ассоциированных с развитием аутовоспалительных заболеваний.

Ключевые слова: дети, рекуррентные инфекции, первичный иммунодефицит, генетический анализ

Genetic variants identified in children with recurrent infections

A. S. Levina^{1,2}, E. N. Suspitsin^{1,3}, N. V. Skripchenko^{1,2}, O. V. Goleva², O. M. Ibragimova²

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

³National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russia

Currently, the most effective way to diagnose hereditary defects of the immune system is molecular genetic research, the results of which are evaluated in conjunction with the data of clinical and laboratory studies.

Aims of the study: to evaluate the frequency and spectrum of rare genetic variants associated with the development of primary immunodeficiency (PID) in children with recurrent infections.

Materials and methods: DNA samples from 113 children with recurrent infections were analyzed by targeted multigene sequencing of 338 PID-associated genes. Results: Pathogenic variants appropriate to the potential diagnosis of PID were identified in 8% of patients. Interestingly, 47.8% of children had variants associated with auto-inflammatory disorders.

Keywords: children, recurrent infections, primary immunodeficiency, genetic analysis

Для цитирования: Левина А.С., Е.Н. Суспицын, Н.В. Скрипченко, О.В. Голева, О.М. Ибрагимова. Генетические варианты, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями. Детские инфекции. 2021; 20(4):13-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-13-17

For citation: Levina A.S., E.N. Suspitsin, N.V. Skripchenko, O.V. Goleva, O.M. Ibragimova. Genetic variants identified in children with recurrent infections. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):13-17. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-13-17

Информация об авторах:

Левина Анастасия Сергеевна (A. Levina), доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ, врач-инфекционист, Санкт-Петербург; rossii@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0470-0672>

Суспицын Евгений Николаевич (E. Suspitsin), к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова», доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; evgeny.suspitsin@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

Скрипченко Наталья Викторовна (N. Skripchenko), д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «ДНКЦИБ», заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; snv@nidi.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Голева Ольга Владимировна (O. Goleva), к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ «ДНКЦИБ», Санкт-Петербург; golev.ao@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3285-9699>

Ибрагимова Олеся Мунировна (O. Ibragimova), к.м.н., врач-инфекционист ФГБУ «ДНКЦИБ», Санкт-Петербург; ole_sya_ibr@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6127-9805>

Изучение причин рекуррентного течения респираторных инфекций крайне актуально, что обусловлено значительным числом детей, отнесенных к группе часто болеющих, а также высоким риском хронизации соматической (в первую очередь, ЛОР) патологии в результате рецидивирующего течения инфекционных заболеваний [1]. Причины упорного рецидивирования респираторной патологии многообразны. К ним относятся аллергия, анатомические дефекты, вторичные иммунодефицитные состояния, а также первичные иммунодефициты [2]. Первичные иммунодефициты (ПИД) — это группа врожденных заболеваний иммунной систе-

мы, насчитывающая более 400 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев [3]. Ранее считалось, что ПИД встречаются редко, однако, результаты применения современных методов диагностики свидетельствуют, что частота этих состояний существенно недооценивалась. Распространенность ПИД, по-видимому, составляет не менее 1:10 000 рождений (1,4—10,1 на 100 000 новорожденных) [4, 5]. Хотя традиционно к основным проявлениям ПИД относятся тяжелые и/или необычно частые эпизоды инфекций, клиника может осложняться развитием аутоиммунных заболева-

ний, а также опухолей. В настоящее время наиболее эффективным способом диагностики наследственных дефектов иммунной системы является молекулярно-генетическое исследование, результаты которого оцениваются в совокупности с данными клиничко-лабораторных исследований [5, 6, 7]. Современные технологии высокопроизводительного секвенирования позволяют одновременно проанализировать кодирующую последовательность всех известных генов, кодирующих факторы иммунной защиты. В то же время, предсказание патогенности выявленного варианта нередко является трудной задачей. Решение вопроса о связи генотипа и фенотипа подразумевает использование сведений, имеющих международных баз данных, таких как Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), The Human Gene Mutation Database (HGMD) и т.п. Выявленные варианты могут быть расценены как патогенные, то есть существенно нарушающие работу соответствующего белка, или как доброкачественные. Также выделяют варианты с неизвестным значением (variant of unknown significance (VUS), однозначная трактовка патогенности которых невозможна. Для постановки диагноза ПИД генетические данные обязательно должны интерпретироваться с учетом клинических и лабораторных данных пациента [8, 9, 10].

Большинство первичных наследственных иммунодефицитов наследуются по рецессивному типу (аутосомно-рецессивное наследование (ar). Это означает, что заболевание проявляется клинически лишь при наличии двух «дефектных» аллелей (гомозиготное состояние) или в случае, когда повреждение гена, находящегося на X-хромосоме, не компенсируется за счет гомологичного

участка второй X-хромосомы (X-сцепленное рецессивное наследование, XL). В некоторых случаях фенотипические эффекты могут проявляться и у гетерозиготных носителей рецессивных аллелей. Например, гетерозиготные родители детей, больных муковисцидозом, имеют повышенную склонность к заболеваниям дыхательных путей [11]. В случае аутосомно-доминантного (AD) наследования гетерозиготы почти всегда имеют клинические проявления заболевания.

В настоящее время сохраняется существенный разрыв между научными достижениями в области молекулярной биологии и генетики и реальной медицинской практикой. Диагноз ПИД нередко устанавливается с многолетним опозданием, особенно в случаях с умеренными или легкими клиническими проявлениями [2]. Исследование спектра и частоты мутаций, приводящих к первичным иммунодефицитам, представляется крайне актуальным для разработки эффективных методов диагностики данной группы патологий [12]. Практический интерес вызывает вопрос о том, насколько вероятно выявление патогенных вариантов, ассоциированных с развитием ПИД, у детей с рекуррентными инфекциями, не всегда формально соответствующих критериям подозрения на наличие первичного иммунодефицита.

Целью работы была оценка частоты и спектра редких вариантов генов, ассоциированных с развитием ПИД, у российских детей с рекуррентными инфекциями.

Материалы и методы исследования

В рамках проекта по изучению часто и длительно болеющих детей было проведено молекуляр-

Таблица 1. Редкие варианты генов ПИД, выявленные у детей с рекуррентными инфекционными заболеваниями
Table 1. Rare variants of PID genes identified in children with recurrent infectious diseases

Ассоциированный ПИД	Ген, вариант	n	Тип наследования	Значение варианта
Дефицит TAC1	TNFRSF13B p.Cys104Arg	2	ar/AD	патогенный
	TNFRSF13B p.Ala181Glu	2		патогенный
Дефицит TRAF3	TRAF3 p.Arg118Trp	1	AD	патогенный
Аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией	AIRE p.Arg256Trp	1	ar/AD	VUS
	AIRE p.Val301Met	1		VUS
Дефицит STAT5b	STAT5B p.Trp641*	1	AD	вероятно патогенный
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром с дефектом каспазы 10	CASP10 p.Ile406Leu	1	AD	патогенный
Дефицит TLR3	TLR3 p.Leu297Val	1	ar/AD	VUS
Дефицит TLR3	TLR3 p.Arg867Gln	1	ar/AD	патогенный
Дефицит C3 комплемента	C3 p.Val555Ile	1	ar/AD	VUS
Дефект фактора В/ Дефицит фактора В	CFB p.Lys533Arg	1	AD/ar	VUS
Дефицит CARD9	CARD9 p.Glu9Lys гомозигота	1	ar	VUS
Дефицит маннозосвязывающего лектина	MBL2 p.Arg52Cys гомозигота	1	ar	патогенный

но-генетическое исследование образцов ДНК 113 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет (средний возраст $5,2 \pm 0,4$ года) с рекуррентным течением инфекций. Из них 40,7% детей страдали от ежемесячных респираторных заболеваний, повторные пневмонии регистрировали у 7,1%, рецидивирующее течение хронического тонзиллита (ангины) — у 19,5%, явления хронического аденоидита — у 23,9%, рецидивирующие катаральные отиты — у 10,6%, гнойные отиты — у 8,8%, гнойные синуситы — у 8%. У 27,4% детей в анамнезе имело место инфекционное заболевание, перенесенное в тяжелой форме: гнойный менингококковый менингит и менингококкцемия — у 6,2%, гнойный менингит иной этиологии — у 2,6%, сепсис — у 1,8%, вирусный менингоэнцефалит — у 8,8%, кишечные инфекции в тяжелой форме — у 5,3%; респираторные инфекции в тяжелой форме — у 3,5%. Помимо этого, у 7% пациентов диагностирована артропатия (реактивный артрит или инфекционно-аллергический артрит), у 4,4% — рецидивирующий герпетический дерматит, у 2,6% — рецидивирующий стоматит, у 2,6% — диагностирована Болезнь Крона. Мальчики составляли 57,5%.

В качестве метода исследования использовано таргетное мультигенное секвенирование на платформе Illumina; методика анализа была описана ранее [12]. Исследованы 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. Всеми родителями (или пациентами старше 15 лет совместно с родителями) подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку личных данных.

Результаты и их обсуждение

Патогенные/вероятно патогенные варианты генов ПИД, потенциально соответствующие диагнозу первичного иммунодефицита, выявлены у 9 пациентов (8%) (табл. 1). Обращает на себя внимание, что большинство обнаруженных мутаций относятся к низкопенетрантным. Еще у 6 пациентов (5,3%) были выявлены

варианты с неизвестным клиническим значением (VUS) (табл. 1). Сопоставление данных молекулярно-генетического исследования с клиническими и лабораторными данными не позволяет однозначно установить диагноз ПИД у большинства из этих больных. К исключениям можно отнести выявление транскрибирующего варианта *STAT5B* p.Trp641* у пациента с низкорослостью и рекуррентными респираторными инфекциями, а также выявление аллеля *TLR3* p.Leu297Val у ребенка, перенесшего герпетический менингоэнцефалит, и *TLR3* p.Arg867Gln у ребенка, перенесшего энцефалит неуточненной этиологии. Кроме того, у одного пациента подтвержден диагноз дефицита маннозосвязывающего белка.

У 14 (12,4%) пациентов с рекуррентным течением инфекций выявлено гетерозиготное носительство вариантов, ассоциированных с аутосомно-рецессивными ПИД (табл. 2).

У 54 (47,8%) детей с рекуррентным течением инфекционных заболеваний выявлено носительство вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями, из них у двух детей варианты 2 генов одновременно (табл. 3).

Большинство детей с рекуррентными инфекциями не имеет серьезных наследственных дефектов иммунной системы [13]; вместе с тем, как свидетельствуют полученные данные молекулярно-генетического исследования, часть пациентов имеют мутации, потенциально совместимые с диагнозом ПИД. Частое выявление одного или нескольких вариантов генов, ассоциированных с ПИД, у пациентов с рекуррентными инфекциями может свидетельствовать о влиянии этих вариантов (или их комбинаций) на иммунную защиту; доказательство возможной связи требует проведения трудоемких функциональных исследований.

Особое внимание следует обратить на значительную долю детей (47,8%), у которых выявлены варианты в генах, связанных с аутовоспалительными нарушениями.

Таблица 2. Гетерозиготное носительство патогенных вариантов генов, ассоциированных с аутосомно-рецессивными ПИД, у детей с рекуррентными инфекциями

Table 2. Heterozygous carriage of pathogenic variants of genes associated with autosomal recessive PIDs in children with recurrent infections

Ген	вариант	Ассоциированный ПИД	n
DCLRE1C	p.Ser520fs	Дефицит DCLRE1C (Artemis)	1
	p.Gly33Arg		3
NBN	p.Arg215Trp	Синдром Ниймеген	3
EPG5	p.Gln2204*	Синдром Vici вследствие дефицита EPG5	1
BLM	p.Gln548*	Синдром Блума	1
FCN3	p.Leu117fs	Дефицит фиколина 3	1
MASP2	p.Asp120Gly	Дефицит MBL-ассоциированная сериновая протеаза-2 (MASP-2)	2
MPO	p.Ala332Val	Недостаточность миелопероксидазы	1
IRAK4	p.Gln293*	Дефицит IRAK4	1
Всего			14

Таблица 3. Варианты генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями

Table 3. Variants of genes associated with autoinflammatory disorders identified in children with recurrent infections

Ген	Вариант	n
LPIN2	p.Leu504Phe	3
	p.Ser579Pro	1
	p.Pro348Leu	1
	p.Glu601Lys	1
NOD2	p.Leu1007fs	6
	p.Ala1006fs	1
	p.Ala755Val	2
	p.Gly908Arg	1
	p.Arg703Cys	1
	p.Arg702Trp	2
	p.Arg791Gln	2
NLRP3	p.Gln705Lys	5
	p.Ser728Gly	2
	p.Arg444His	1
	p.Arg137His	2
	p.Val200Met	1
NLRP4	p.Gly786Val	1
MEFV	p.Lys695Arg	6
	p.Ile591Thr	1
	p.Lys596Arg	1
	p.Thr767Ile	1
	p.Pro369Ser	1
PSTPIP1	p.Asp266His	1
	p.Asp384Gly	1
NLRP12	p.Arg723Glu	1
	p.Gln417Leu	1
	p.Ala57Ser	1
	p.Phe402Leu	2
CARD14	p.Asp176His	2
	p.Arg720His	1
	p.Arg682Trp	1
TNFRSF1A	p.Arg121 Gln	1
PSMB8	p.Thr74Ser	1
всего		56

ми. Среди детей, болеющих ежемесячно, такие варианты выявлены у каждого второго, однако типичных клинических черт аутовоспалительных заболеваний у большинства из них не регистрируется. Известно, что в основе патогенеза аутовоспалительных заболеваний лежит

нарушение взаимодействия регуляторов воспаления, спонтанная активация и поддержание неконтролируемого воспаления в системе врожденного иммунитета, отсутствие аутоантител и антигенспецифических Т-лимфоцитов, гиперпродукция интерлейкина 1 [14]. В работе Deepthi Verma и соавт. (2012 г.) показано, что гетерозиготное носительство аллеля NLRP3 с.2113C>A p.Gln705Lys (полиморфизм) ассоциировано с повышенным содержанием интерлейкина-1 β (IL-1 β), IL-18 и TNF- α , зависимым от каспазы-1 и рецептора IL-1 образом [15]. При этом данный вариант не расценивается в качестве причины семейного холодового аутовоспалительного синдрома 1 типа или других аутовоспалительных заболеваний.

Аутовоспалительные заболевания (AB3) характеризуются огромным разнообразием проявлений, поражением различных органов и систем, нередко трудно отличимых от распространенных заболеваний детей. Поражения кожи при AB3 сходны с атопическим дерматитом или крапивницей, поражения суставов — с аутоиммунными заболеваниями или реактивными артропатиями, поражения желудочно-кишечного тракта неотличимы от кишечных инфекций или острого аппендицита. Однако помимо мимикрии под распространенные болезни детского возраста, AB3 часто сопровождаются повышенной восприимчивостью к инфекциям. В работе Костики М.М. и соавт. (2020 г.) показано, что повышенная восприимчивость к кишечным и респираторным инфекциям, определяемая как частые или тяжелые течения подтвержденной инфекции, требующие парентерального введения антибиотиков и госпитализации, наблюдалась у 9/15 (60%) пациентов с NLRP12-связанным аутовоспалительным заболеванием [16]. Ассоциация аутовоспалительных заболеваний с повышенной восприимчивостью к инфекциям была описана ранее у лиц с синдромом гипериммуноглобулинемии D: 13 из 50-ти (26%) этих пациентов страдали рецидивирующими и/или тяжелыми инфекциями [17]. В настоящее время патогенетические механизмы нарушения иммунной защиты у лиц с AB3 неясны.

Выводы

1. У детей с рекуррентным течением инфекционных заболеваний со значительной частотой выявляются редкие варианты генов, ассоциированных с развитием ПИД; вместе с тем, функциональная связь подобных вариантов с риском развития рекуррентных инфекций требует дальнейшего изучения. Наиболее часто обнаруживались варианты генов, связанных с аутовоспалительными нарушениями (у 47,8%).

2. Патогенные варианты, соответствующие потенциальному диагнозу ПИД, выявлены лишь у 9 пациентов (8%). При этом следует особенно подчеркнуть, что факт обнаружения патогенного варианта еще не позволяет говорить о наличии первичного иммунодефицита и требует тщательного дообследования ребенка, желатель-

но, в условиях специализированного иммунологического стационара.

Заключение

У небольшого процента пациентов с рекуррентными инфекциями могут быть выявлены генетические дефекты, совместимые с диагнозом ПИД. В связи с этим важна осведомленность врачей различных специальностей в отношении клинических особенностей ПИД и возможностей их диагностики. Кроме того, обращает на себя внимание высокая частота вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалением.

Работа поддержана грантом РФФИ 20-45-1005

Литература/References:

1. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний. Евразийский Союз ученых (ЕСУ). 2014; 5:62–64. [Levina A.S., Babachenko I.V. Persistent infections in children with recurrent respiratory diseases. *Evrasijskij Soyuz uchenyh (ESU)=Eurasian Union of Scientists*. 2014; 5:62–64. (In Russ.)]
2. Тузанкина И.А., Дерябина С.С., Болков М.А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. М.: Российская академия наук, 2018:175. [Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A. *Primary immunodeficiency at an early age*. M.: Rossijskaya akademiya nauk, 2018: 175. (In Russ.)]
3. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
4. Al-Herz W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: First report from Kuwait national primary immunodeficiency registry (2004–2006). *Journal of Clinical Immunology*. 2008; 28(2): 186–93. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9144-5>.
5. Gathmann B., Grimbacher B., Beauté J., Dudoit Y., Mahlaoui N., Fischer A., Knerr V., Kindle G. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008 *Clin Exp Immunol*. 2009; 157(1):3–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03954.x>
6. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 1(3):52–58. [Shcherbina A.Yu. Masks of primary immunodeficiency states: problems of diagnosis and therapy. *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii=Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 1(3):52–58. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58>
7. Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям. Журнал инфектологии. 2017; 9(1): 40–46. [Suspitsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N., Skripchenko N.V. Genetics of predisposition to infectious diseases. *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2017; 9(1):40–46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-1-40-46>
8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM [Интернет]. Baltimore (MD): McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. 1996–2021. [дата обращения: October 28, 2021]. Доступно по ссылке: <http://omim.org/>
9. The Human Gene Mutation Database, HGMD [Интернет]. Cardiff (UK): Cardiff University. 2015 – [дата обращения: октябрь, 2021]. Доступно по ссылке: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>
10. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations [дата обращения: октябрь, 2021]. Доступно по ссылке: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>
11. Гурина И.В. Влияние генетических факторов на формирование бронхообструктивного синдрома и сочетание его с другой терапевтической патологией: Автореф. дис. ... к.м.н. Барнаул: Б.и., 2009:24. [Gurina I.V. The influence of genetic factors on the formation of bronchoobstructive syndrome and its combination with other therapeutic pathology: Abstr. PhDmed. Barnaul, 2009:24. (In Russ.)]
12. Suspitsin E.N., Guseva M.N., Kostik M.M., Sokolova A.P., Skripchenko N.V., Levina A.S., Goleva O.V., Dubko M.F., Tumakova A.V., Makhova M.A., Lyazina L.V., Bizin I.V., Sokolova N.E., Gabrusskaya T.V., Ditkovskaya L.V., Kozlova O.P., Vahliarskaya S.S., Kondratenko I.V., Imyanitov E.N. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin Genet*. 2020; 98(3):231–239. <https://doi.org/10.1111/cge.13789>
13. Slatter M.A., Gennery A.R. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152(3):389–96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x>
14. Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Слепцова Т.В., Пушков А.А., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., Чоматхидзе А.М., Денисова Р.В., Никитин А.Г., Пахомов А.В. Клинические и молекулярно-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(3):363–373. [Alekseeva E.I., Savostyanov K.V., Slepцова T.V., Pushkov A.A., Valieva S.I., Bzarova T.M., Isaeva K.B., Chistyakova E.G., Chomakhidze A.M., Denisova R.V., Nikitin A.G., Pahomov A.V. Clinical and molecular genetic features of autoinflammatory syndromes in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii=Issues of Modern Pediatrics*. 2015; 14(3):363–373. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i3.1372>
15. Verma D., Sämdahl E., Andersson H., Eriksson P., Fredrikson M., Jönsson J.-L., Lerm M., Söderkvist P. The Q705K polymorphism in NLRP3 is a gain-of-function alteration leading to excessive interleukin-1 β and IL-18 production. *PLoS ONE*. 2012; 7(4):e34977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034977>
16. Kostik M.M., Suspitsin E.N., Guseva M.N., et al. Multigene sequencing reveals heterogeneity of NLRP12-related autoinflammatory disorders. *Rheumatol Int*. 2018; 38(5):887–893. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4002-8>
17. Bader-Meunier B., Florkin B., Sibilia J. et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics*. 2011; 128:e152–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3639>

Статья поступила 10.11.21

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-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае

С. М. Безроднова¹, Н. А. Яценко², Г. М. Сиражов¹

¹ ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России, Ставрополь, Россия

² ГБУЗ Ставропольского края Краевая специализированная клиническая инфекционная больница, Ставрополь, Россия

Новая коронавирусная инфекция у детей чаще протекает бессимптомно или в легких формах, однако, в последнее время все чаще регистрируются тяжелые случаи болезни, в мире зарегистрированы единичные летальные исходы у детей.

Целью исследования явился клинико-лабораторный анализ особенностей течения новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае.

На основе ретроспективного исследования проанализировано 86 медицинских карт стационарных больных детей, находившихся на лечении в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставропольского края «Краевая специализированная клиническая инфекционная больница» с диагнозом U07.1 Новая коронавирусная инфекция за период с апреля 2020 по апрель 2021 г.

Большинство госпитализированных больных переносило COVID-19 в среднетяжелой форме — 59,3%. Дети чаще инфицировались в семейных очагах — 51,2%. В 60% случаев дети госпитализировались на 4–7 сутки от начала заболевания. В клинической картине ведущими симптомами являлись: лихорадка (76,7%), кашель (55,8%), слабость (38,4%), ринит (20,9%), гастроинтестинальные симптомы (12,8%). Пневмония была выявлена у 37,2% детей. Все больные были выписаны с клиническим выздоровлением.

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

Clinical, laboratory characteristics of a new Coronavirus Infection in children in the Stavropol Territory

S. M. Bezrodnova¹, N. A. Yatsenko², G. M. Sirazhov¹

¹ Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Stavropol, Russia

A new coronavirus infection in children is more often asymptomatic or in mild forms, however, more and more severe cases of the disease have been recorded recently, and single deaths in children have been recorded in the world.

The aim of the study was a clinical and laboratory analysis of the features of the course of a new coronavirus infection in children in the Stavropol Territory.

Based on a retrospective study, 86 medical records of inpatient children who were treated at the Regional Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital of the Stavropol Territory were analyzed with a diagnosis of U07.1 New coronavirus infection for the period from April 2020 to April 2021.

The majority of hospitalized patients suffered from COVID-19 in a moderate form 59.3%. Children are more likely to become infected in family foci of infection — 51.2%. In 60% of cases, children are hospitalized 4–7 days from the onset of the disease. In the clinical picture, the leading symptoms were: fever (76.7%), cough (55.8%), weakness (38.4%), rhinitis (20.9%), gastrointestinal symptoms (12.8%). Pneumonia was detected in 37.2% of children. All patients were discharged with clinical recovery.

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

Для цитирования: Безроднова С.М., Н.А. Яценко, Г.М. Сиражов. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае. Детские инфекции. 2021; 20(4):18–21. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-18-21

For citation: Bezrodnova S.M., N.A. Yatsenko, G.M. Sirazhov. Clinical, laboratory characteristics of a new Coronavirus Infection in children in the Stavropol Territory. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(4):18–21. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-18-21

Информация об авторах:

Безроднова Светлана Михайловна (S. Bezrodnova), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; bezrodnova.s@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6349-8796>

Яценко Наталья Александровна (N. Yatsenko), к.м.н., главный врач, Краевая специализированная клиническая инфекционная больница, Ставрополь; natali.yatse@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4353-4777>

Сиражов Гаджи Махмудович (G. Sirazhov), ординатор кафедры педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; dr.sir@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7762-7790>

Новая коронавирусная инфекция была впервые зарегистрирована в городе Ухань (Китай) 31 декабря 2019 года [1]. SARS-CoV-2 быстро распространился по всему миру, и 11 марта 2020 года ВОЗ объявила COVID-19 пандемией [2].

По имеющимся данным, у детей чаще встречаются бессимптомные и легкие формы болезни, а также более благоприятный исход заболевания по сравнению со взрослыми пациентами. С начала пандемии в мире зарегистрированы единичные летальные исходы у детей [3, 4]. Одной из причин легкого течения новой коронавирусной инфекции у детей, вероятно, является более высокий исходный уровень определенных РНК-чувствительных рецепторов,

которые имеют отношение к обнаружению SARS-CoV-2, таких как MDA5 и RIG-I, в эпителиальных и иммунных клетках верхних дыхательных путей. Эта дифференциальная экспрессия приводит к более сильным иммунным реакциям на инфекцию SARS-CoV-2 у детей, чем у взрослых [5]. Еще одним фактором более низкой восприимчивости детей к инфекции SARS-CoV-2 является увеличение с возрастом экспрессии рецепторов АПФ 2 в легких и дыхательных путях [6].

Несмотря на то, что большая часть заболеваемости и смертности приходится на взрослое население, изучение эпидемиологических и клинических характеристик новой коронавирусной инфекции у детей остается актуальным.

Цель исследования — проанализировать клинико-лабораторные особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае.

Материалы и методы исследования

На основе ретроспективного исследования проанализировано 86 медицинских карт стационарных больных детей, находившихся на лечении в ГБУЗ Ставропольского края «Краевая специализированная клиническая инфекционная больница» с диагнозом U07.1 Новая коронавирусная инфекция, за период с апреля 2020 по апрель 2021 года.

Подтверждение диагноза проведено с помощью метода полимеразной цепной реакции — ПЦР (выявление РНК SARS-CoV-2). При подозрении на пневмонию детям проводили компьютерную томографию или рентгенографию органов грудной клетки. Степень тяжести заболевания устанавливалась в соответствии с временными методическими рекомендациями МЗ РФ [7].

Критерии включения детей в исследование:

- пациенты младше 18 лет, госпитализированные в инфекционный стационар вследствие инфекции COVID-19;
- подтверждение инфекции в образцах мазков из носо-, ротоглотки (ПЦР).

Критерий исключения — отсутствие подтверждения COVID-19.

Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимым считался уровень критерия $p < 0,05$. Статистическая обработка числового материала проводилась с использованием статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

Возраст наблюдавшихся детей с новой коронавирусной инфекцией представлен в таблице 1. Среди госпитализированных детей с новой коронавирусной инфекцией преобладали дети в возрасте старше 3 лет: 63 ребенка (73,2%), детей в возрасте до 3 лет было 23 (26,8%). Средний возраст соответствовал M_e — 7 лет.

Основным источником заражения детей вирусом SARS-CoV-2 являлась семья — 51,2%, только в 8,1% случаев инфицирование произошло в детских социальных учреждениях (детдома), 7% детей имели контакт в лечебных учреждениях, 1,2% — контакт в образовательном учреждении (школа). Обращает на себя внимание, что у 32,6% детей контакт установить не удалось.

Госпитализированы в стационар на ранних сроках заболевания, в первые трое суток заболевания, всего 15% детей, на 4–7 сутки от начала заболевания госпитализированы еще 60% детей. На второй неделе заболевания поступал каждый пятый ребенок — 22,5%. 2,5% детей поступили на третьей неделе заболевания. У 6 детей дату начала заболевания установить не удалось.

У 45,3% детей имелась сопутствующая патология. Чаще всего была патология центральной нервной системы (задержка психомоторного развития, перинатальное поражение ЦНС, ДЦП, эпилепсия) — у 12,8% от всех детей. У 8,1% детей COVID-19 сочетался с другими инфекционными заболеваниями (ЦМВИ, герпетическая инфекция, инфекционный мононуклеоз, шигеллез, лямблиоз). Эндо-

Таблица 1. Распределение больных новой коронавирусной инфекцией по возрасту

Table 1. Distribution of patients with new coronavirus infection by age

Возраст	Абс. значение	%
1-й год жизни	12	14,0 %
от 1 до 3 лет	11	12,8 %
от 3 до 12 лет	37	43,0 %
старше 12 лет	26	30,2 %

кринная патология выявлена у 7% детей (ожирение — у 5 детей, сахарный диабет 1 типа — у 1 ребенка); заболевания органов кровообращения — у 7% детей; аллергические заболевания — у 4,7% детей; заболевания органов дыхания — у 2,3% детей. В ходе исследования не найдена связь более тяжелого течения COVID-19 с сопутствующей патологией: среди детей с тяжелой формой COVID-19 у 1 было выявлено ожирение 1 степени, у 3 — не было выявлено сопутствующей патологии.

Большинство госпитализированных больных переносило COVID-19 в среднетяжелой форме — 59,3%, легкая форма заболевания отмечалась у 36% детей, тяжелая — у 4,7%.

На рисунке 1 изображено распределение детей изучаемых возрастных групп по степени тяжести COVID-19.

В результате анализа тяжести заболевания в зависимости от возраста установлено, что частота легких форм заболевания увеличивалась с возрастом ребенка: среди детей старше трех лет почти у половины больных заболевание протекало в легкой форме. Обратная зависимость выявлена при среднетяжелой форме заболевания: чем младше был ребенок, тем чаще регистрировалась данная форма заболевания. Однако, тяжелое течение заболевания регистрировалось исключительно у детей старшего возраста: в группе от 3 до 12 лет — в 2,7% случаев, у детей старше 12 лет — в 11,5%.

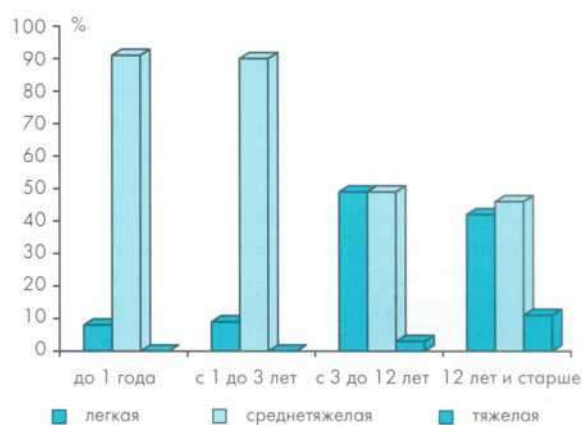


Рисунок 1. Распределение детей изучаемых возрастных групп по степени тяжести COVID-19

Figure 1. Distribution of children of the studied age groups according to the severity of COVID-19

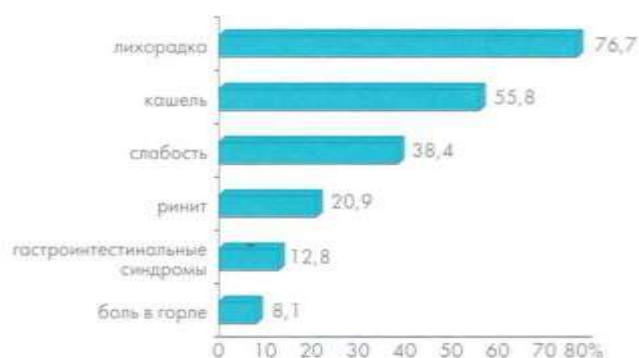


Рисунок 2. Частота встречаемости клинических симптомов COVID-19 у детей (%)

Figure 2. Frequency of occurrence of clinical symptoms of COVID-19 in children (%)

На рисунке 2 отражена частота встречаемости клинических симптомов COVID-19 у детей.

Лихорадка — один из ведущих симптомов, отмечалась у 76,7% детей с новой коронавирусной инфекцией, независимо от возрастной группы ($p > 0,05$). Причем, у 30% детей температура тела повышалась до 37,9°C, у 28% детей — до 38,0–38,9°C, а у 18,6% температура тела повышалась до 39,0°C и выше.

Кашель также являлся одним из ведущих симптомов, чаще носил непродуктивный характер. Отмечался у 55,8% детей, в том числе у детей с легкой формой заболевания. Статистически значимых возрастных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Проявления интоксикационного синдрома (слабость, вялость) отмечались у 38,4% детей. Симптомы интоксикации чаще наблюдались у детей старше 12 лет — 62% случаев против 39% у детей 12 лет и младше ($p = 0,004$).

Ринит, в отличие от сезонных ОРВИ, встречался реже — в 20,9% случаев, характеризовался преимущественно заложенностью носа. Чаще всего поражение слизистых оболочек носовых ходов встречалось у детей младше 12 лет, однако статистически значимых возрастных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдалось у 12,8% детей. Проявлялось в виде тошноты, рвоты, диареи. Проведенный анализ показал, что гастроинтестинальные симптомы встречались чаще у детей первого года жизни ($p = 0,02$).

Реже дети жаловались на боль в горле — в 8,1% случаев. Дыхательная недостаточность развивалась у 9,3% детей, без статистически значимых возрастных различий. Аносмия, дисгевзия, экзантема встречались в единичных случаях.

Изменения в гемограмме были выявлены у 54,7% детей. С одинаковой частотой у детей наблюдались лейкоцитоз (11,6%) и лейкопения (12,7%). Изменения в гемограмме характеризовались лимфоцитозом (18,6%), который наблюдался преимущественно у детей младше 12 лет ($p = 0,02$). Лимфопения, характерная для взрослых пациентов при COVID-19, у детей наблюдалась только в 8,1% случаев, причем только у 1 ребенка в возрасте младше 10 лет.

Анемия была выявлена у 10,5% детей, тромбоцитопения — у 4,7%, в большинстве случаев у детей с сопутствующей патологией (81,8%).

У каждого третьего пациента (34,9%) было выявлено ускорение СОЭ, чаще у детей с пневмонией ($p = 0,04$).

У всех госпитализированных детей был выполнен биохимический анализ крови. У каждого пятого ребенка отмечалось повышение СРБ [20,1%], чаще до 20 мг/л. Увеличение уровня СРБ выше 100 мг/л было выявлено в единичном случае — у ребенка 11 лет с пневмонией. Изменения в биохимическом анализе крови чаще всего проявлялись увеличением МВ фракции КФК (39,5%), без статистически значимых возрастных различий ($p > 0,05$). Также нередко отмечалось увеличение уровня ЛДГ (26,7%), умеренное повышение АЛТ (19,8%), АСТ (31,4%).

Среди госпитализированных детей пневмония была выявлена в 37,2% случаев. Из числа детей первого года жизни пневмония констатирована в 41,6% случаев, в возрасте от 1 до 3 лет — в 54,5%, у детей старше 12 лет — в 50% случаев. Наименьшее количество детей с пневмонией было выявлено в возрастной группе от 3 до 12 лет — 21,6% ($p = 0,010$).

Для выявления пневмонии применяли методы лучевой диагностики. Основным методом диагностики являлась рентгенография органов грудной клетки, которая проводилась у 72,1% детей. Компьютерная томография проводилась у 23,3% детей, преимущественно в возрастной группе старше 12 лет.

Среди детей, которым проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, чаще отмечалось отсутствие поражения легких, либо минимальный объем поражения: отсутствие инфильтративных изменений у 30%, КТ 1 — 40%, КТ 2 — 15%, КТ 3 — 10%, КТ 4 — 5%. Также стоит отметить, что по данным КТ чаще всего отмечалось двустороннее поражение легких (91,7%), в 8,3% случаев пневмония была левосторонней, а правосторонняя пневмония не была выявлена.

Терапия больных детей проводилась согласно методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции у детей [4, 7]. При лечении легких форм заболевания назначали препараты, используемые для лечения ОРВИ и рекомендованные при COVID-19. В ходе проведенного анализа установлено, что у 71% детей от 2 лет до 6 лет использовали умифеновир внутрь в разовой дозе 50 мг, у детей 6–12 лет — по 100 мг, у детей старше 12 лет — по 200 мг 4 раза в сутки. Курс составил 5–7 дней. В 25,8% случаев использовался рекомбинантный интерферон альфа-2b ректально по 150 000 МЕ 2 раза в сутки преимущественно у детей младше 2 лет.

Для терапии детей со среднетяжелой формой заболевания в 49% случаев использовался рекомбинантный интерферон альфа-2b, причем среди детей раннего возраста в 100% случаев. У 35,3% детей для противовирусной терапии использовался умифеновир. В 90% случаев лечения пневмонии и сопутствующей патологии была назначена антибактериальная терапия. В 35,3% случаев использовали азитромицин внутрь, в 66,7% — цефтриаксон парентерально, а в 5,9% — амоксицилин внутрь. Длительность антибактериальной терапии составляла 7–10 дней. Двое детей (3,9%) 17 лет получали антикоагулянты прямого действия. В 17,6% случаев, преимущественно подросткам с пневмонией, назначали дексаметазон в дозе 10 мг/м²/сут парентерально в 2 введения коротким курсом до 4 дней.

Для лечения тяжелых форм заболевания во всех случаях проводилась антибактериальная, противовирусная,

патогенетическая, симптоматическая терапия. Все дети получали умифеновир внутрь, антикоагулянты прямого действия. Для антибактериальной терапии использовались препараты, рекомендованные для лечения как внебольничной, так и внутрибольничной пневмонии с учетом внутрибольничной резистентности флоры – цефтриаксон, амикацин, ванкомицин, меропенем.

Симптоматическая терапия проводилась исходя из имеющихся клинических проявлений заболевания.

На фоне проводимой терапии у всех детей отмечена положительная динамика заболевания, осложнения заболевания не развивались, тяжесть болезни прогрессивно снижалась.

Контрольное исследование отделяемого носо-, рото-, глотки на РНК SARS-CoV-2 было проведено у 72,1% детей, остальные выписаны по требованию родителей, либо при клиническом выздоровлении под наблюдение участкового педиатра с обязательным соблюдением самоизоляции до получения отрицательного результата. В ходе проведенного анализа установлено, что у 64,5% детей имело место прекращение выделения вируса к 12 дню без значимых возрастных различий ($p > 0,05$).

Закключение

Выявлено, что среди госпитализированных детей с новой коронавирусной инфекцией большинство было в возрасте старше трех лет жизни. Подавляющее большинство всех выявленных случаев заболевания у детей связано с контактами с заболевшими взрослыми, что подтверждается данными литературы [8, 9, 10], но у 32,6% детей контакт выяснить не удалось.

Дети госпитализируются в основном к концу первой — началу второй недели заболевания. Почти половина детей (45,3%) имела сопутствующую патологию (со стороны ЦНС, персистирующие герпесвирусные инфекции, эндокринную).

У 59,3% госпитализированных детей установлена средне-тяжелая форма COVID-19, и лишь у 4,7% — тяжелая. Частота развития легких форм заболевания увеличивалась с возрастом ребенка, обратная зависимость выявлена для среднетяжелой формы заболевания. Тяжелое течение COVID-19 регистрировалось исключительно у детей старшего возраста.

У детей и взрослых клинические симптомы COVID-19 схожи, однако отмечена разная частота встречаемости симптомов. По данным литературы, у детей доминирует лихорадка и катаральный синдром, чаще развиваются кишечные проявления [8, 9, 10]. По нашим данным, лидировали лихорадка (76,7%), кашель (55,8%), интоксикационный синдром (слабость) (38,4%), ринит (20,9%), поражение желудочно-кишечного тракта (12,8%), боль в горле (8,1%).

Пневмония была выявлена у 37,2% детей, чаще в возрасте от 1 до 3 лет, старше 12 лет и у детей первого года жизни (в 54,5%, 50% и 41,6% случаев соответственно). У детей основным методом диагностики пневмонии явилась рентгенография органов грудной клетки. Компьютерная томография проводилась у 23,3% детей в возрасте старше 12 лет.

Согласно нашим и данным литературы, выздоровление обычно наступает в течение 1–2 недель [6]. У 64,5% детей имело место прекращение выделения вируса к 12 дню без значимых возрастных различий ($p > 0,05$).

В лечении легких форм заболевания в лечении использовали умифеновир и рекомбинантный интерферон альфа-2b. В лечении среднетяжелых и тяжелых форм заболевания применялись умифеновир, рекомбинантный интерферон альфа 2b, антикоагулянты прямого действия, дексаметазон. Больным с пневмонией и при наличии очагов бактериальной инфекции проводилась антибактериальная терапия.

На фоне проводимой терапии у всех детей отмечена положительная динамика заболевания, осложнения заболевания не развивались, тяжесть болезни прогрессивно снижалась.

Таким образом, изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции у детей представляет интерес для практического здравоохранения.

Литература /References:

1. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. 2020; 41(2):145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-51. 2020; Geneva, Switzerland: World Health Organization. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
3. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(14):1370–1371. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
4. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Баркадзе М.Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17(3): 187–212. [Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Barkadze M.D., et al. Oso-bennosti klinicheskikh proiavlenii i lecheniia zabolevaniia, vyzvan-nogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei. Version 2. *Pediatric Pharmacology.* 2020; 17(3):187–212. (in Russ.)]
5. Loske J., Röhm J., Lukassen S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol.* 2021. DOI: 10.1038/s41587-021-01037-9
6. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.C., Hsueh P.R. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbial Immunol Infect.* 2020; 53(3):371–372.
7. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID 19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). М., 2020:74. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/050/914/original/03062020_deti_COVID-19_v2.pdf [Guidelines. Features of the clinical manifestations and treatment of the disease caused by the new coronavirus infection (COVID 19) in children. Version 2 (07/03/2020). М., 2020:74. (in Russ.)]
8. Заплатников А.Л., Свинцицкая В.И. COVID-19 и дети. *РМЖ.* 2020; 6:20–22. [Zaplatnikov A.L., Svincitskaya V.I. COVID-19 and children. *RMZh.* 2020; 6:20–22. (In Russ.)]
9. Tu-Hsuan Chang, Jhong-Lin Wu, Luan-Yin Chang. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Formos Med Assoc.* 2020; 119(5):982–989. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.04.007
10. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7):747–754. DOI: 10.1002/jmv.25807

Статья поступила 01.11.2021

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.

Синдром геморрагического колита у детей: этиологическая структура в инфекционной клинике

О. В. МОЛОЧКОВА¹, О. Б. КОВАЛЕВ¹, О. В. ШАМШЕВА¹, А. А. САХАРОВА², Н. В. СОКОЛОВА²,
Е. В. ГАЛЕЕВА², А. А. КОРСУНСКИЙ², Н. В. ДАВИДЕНКО²

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

²Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы, Россия

Спектр дифференциально-диагностического поиска при развитии геморрагического колита (гемоколита) достаточно широк и включает в себя инфекционные и неинфекционные факторы.

Цель: определить этиологическую структуру и описать клиника-лабораторные особенности гемоколита у детей в инфекционной клинике.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование 141 истории болезни госпитализированных в инфекционное отделение ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы в 2019–2021 гг. пациентов с клиникой гемоколита. Диагноз «Гемоколита» (ГК) ставили на основании макроскопических и микроскопических признаков (в копрологии — слизь, лейкоциты, эритроциты). Всем больным выполнялось рутинное лабораторное обследование. Этиологию ОКИ верифицировали с применением современных методов лабораторной диагностики (бактериологический анализ кала, Latex-тест, ИХА, ИФА, ПЦР, РНГА).

Результаты. С инфекционным гемоколитом оказалось 137 больных. Воспалительное заболевание кишечника диагностировано у 3 детей, трещина ануса — у 1 ребенка. Преобладали дети раннего возраста до 3 лет [77%]. Этиология была расшифрована у 47 больных (34%) с ГК. Преобладали сальмонеллез (36%) и шигеллез (36%). Кампилобактериоз, *Cl. difficile*-инфекция и клебсиеллез составили 11%, 9% и 6% случаев соответственно. У 1 ребенка в возрасте 5 месяцев диагностирован иерсиниоз. Тяжелая форма установлена в 5,8% случаев, в большинстве — при шигеллезе. Симптомы интоксикации и фебрильная лихорадка были выявлены у всех пациентов, рвота — в 28,5%, боли в животе — в 94%, мезаденит при УЗИ — в 15%, стул с частотой более 5 раз в сутки — в 84%, дегидратация — в 64%, интеркуррентные заболевания (ОРВИ, пневмонии) — в 41,3% случаев. Воспалительные изменения при инфекционном гемоколите проявлялись повышением уровня С-реактивного белка в 71% ($23,91 \pm 24,17$ мг/л), лейкоцитозом — в 69% ($11,58 \pm 3,52 \times 10^3$ /мкл), тромбоцитозом — в 26%, повышением относительного количества палочкоядерных нейтрофилов в общем анализе крови в 78% случаев ($10,95 \pm 0,4\%$).

Выводы. Дифференциально-диагностический поиск при развитии гемоколита должен включать современные методы диагностики, при необходимости дополнительные инструментальные исследования и консультации специалистов для исключения воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: геморрагический колит, гемоколит, инфекционный гемоколит, сальмонеллез, шигеллез, кампилобактериоз, дети

Hemorrhagic colitis syndrome in children: the etiological structure in the infectious diseases clinic

O. V. Molochkova¹, O. B. Kovalev¹, O. V. Shamsheva¹, A. A. Sakharova²,
N. V. Sokolova², E. V. Galeeva², A. A. Korsunsky², N. V. Davidenko²

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia.

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

The range of differential diagnostic search in the development of hemorrhagic colitis (hemocolitis) is wide enough and includes infectious and non-infectious factors.

Purpose: clinical, laboratory and etiological analysis of bacterial diarrhea occurring with hemorrhagic colitis in the infectious diseases department.

Materials and methods: a retrospective study of 141 case histories of those hospitalized in the infectious diseases department of the Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky of Moscow in 2019–2021 patients with clinical picture of hemocolitis. Hemocolitis was determined on the basis of macroscopic and microscopic signs (in scatology — mucus, leukocytes, erythrocytes) signs. All patients underwent routine laboratory examinations. The etiology was verified using modern methods of laboratory diagnostics (bacteriological analysis of feces, Latex test, ICA, ELISA, PCR, IHR).

Results. There were 137 patients with infectious hemocolitis. Inflammatory bowel disease was diagnosed in 3 children, anus fissure — in 1 child. Young children under 3 years of age prevailed (77%). The etiology of infectious hemocolitis was deciphered in 47 patients (34%). Salmonellosis (36%) and shigellosis (36%) prevailed. Campylobacteriosis, clostridiosis-difficile and klebsielliosis accounted for 11%, 9% and 6% of cases, respectively. Yersiniosis was detected in 1 child at the age of 5 months. The severe form was found in 5.8% of cases, in most cases with shigellosis. Symptoms of intoxication and febrile fever were expressed in all patients, vomiting — in 28.5%, abdominal pain — in 94%, mesenteric adenitis on ultrasound — in 15%, diarrhea with a frequency of more than 5 times a day — in 84%, dehydration — in 64%, intercurrent diseases (ARVI, pneumonia) — in 41.3% of cases. Inflammatory changes in infectious hemocolitis were manifested by an increase in C-reactive protein in 71% (23.91 ± 24.17 mg/l), leukocytosis — in 69% ($11.58 \pm 3.52 \times 10^3/\mu$ l), thrombocytosis — in 26%, an increase in the relative number of stab neutrophils in the general blood test in 78% of cases ($10.95 \pm 0.4\%$).

Conclusions. Differential diagnostic search in the development of hemocolitis should include modern diagnostic methods, if necessary, additional instrumental studies and specialist consultations to exclude inflammatory bowel diseases.

Keywords: hemorrhagic colitis, hemocolitis, infectious hemocolitis, salmonellosis, shigellosis, campylobacteriosis, children

Для цитирования: Молочкова О.В., О.Б. Ковалев, О.В. Шамшева, А.А. Сахарова, Н.В. Соколова, Е.В. Галеева, А.А. Корсунский, Н.В. Давиденко. Синдром геморрагического колита у детей: этиологическая структура в инфекционной клинике. Детские инфекции. 2021; 20(4):22-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-22-27

For citation: Molochkova O.V., O.B. Kovalev, O.V. Shamsheva, A.A. Sakharova, N.V. Sokolova, E.V. Galeeva, A.A. Korsunsky, N.V. Davidenko. Hemorrhagic colitis syndrome in children: the etiological structure in the infectious diseases clinic. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):22-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-22-27

Информация об авторах:

Молочкова Оксана Вадимовна (O. Molochkova, PhD, Associate professor), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия; e-journal@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2840-7382

Ковалев О.Б. [O. Kovalev, MD, Professor], д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; doctor87@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0273-6700>

Шамшева О.В. [O. Shamsheva, MD, Professor], д.м.н., профессор, заведующая 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>

Сохорова А.А. [A. Sakharova], зав. 5-м инфекционным отделением ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия; 79055401482@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6373-2987>

Соколова Н.В. [N. Sokolova, PhD], к.м.н., врач инфекционного отделения ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия; sokolova22.04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6839-7129>

Галева Е.В. [E. Galeeva], зав. клинической диагностической лабораторией ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; elengaleeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1307-3463>

Корсунский А.А. [A. Korsunskiy, MD, Professor], главный врач ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, д.м.н., профессор, Москва, Россия; dr.korsunskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1201-0073>

Давиденко Н.В. [N. Davidenko, PhD], к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия; nat-davidenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8855-6454>

Достаточно широкий ряд заболеваний кишечника может сопровождаться выявлением геморрагического колита (гемоколита, ГК). К инфекционным причинам развития ГК относятся бактериальные инфекции (шигеллез, кампилобактериоз, сальмонеллез, эшерихиоз, клостридиоз и др.), протозоы и гельминтозы (амебиаз, балантидиоз, шистосомоз и др.), а также антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) [1–9]. Гемоколит неинфекционной природы наиболее часто возникает при воспалительных заболеваниях кишечника (язвенном колите, болезни Крона), при пищевой аллергии на белки коровьего молока, при лактазной недостаточности, при врожденных заболеваниях кишечника (болезни Гиршпрунга, дивертикуле Меккеля), при инвагинации кишечника, анальных трещинах, полипах и др. состояниях.

В практической деятельности преобладают инфекционные механизмы возникновения ГК. Такие возбудители, как *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridioides difficile*, *Yersinia* и др., реализуют инвазивный патогенез диареи с развитием местного катарального или фибринозно-некротического воспаления в кишечном эпителии, а иногда и системного воспаления в результате действия токсинов с нейро-, энтеро- и цитотоксическим действием и нарушением цитокинового баланса [10–12].

Дети с ГК нуждаются в госпитализации в связи с риском развития различных жизнеугрожающих состояний (перфорации кишечника, перитонита, кишечных кровотечений, инфекционно-токсического шока, гемолитико-уремического синдрома и др.) и обычно госпитализируются в инфекционный стационар.

Таким образом, спектр дифференциально-диагностического поиска при выявлении геморрагического колита достаточно широк, что и обуславливает актуальность данной проблемы.

Цель работы: определить этиологическую структуру и описать клинко-лабораторные особенности гемоколитов у детей в инфекционной клинике.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно проведен анализ 141 истории болезни госпитализированных в инфекционное отделение ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗ г. Москвы в 2019–2021 гг. пациентов с геморрагическим колитом.

У пациентов с гемоколитом проводился анализ возрастной структуры, этиологии, формы тяжести, осложнений. Диагноз острой кишечной инфекции (ОКИ) ставился на основании анамнестических (включая эпидемиологический анамнез) и клинко-лабораторных данных (с учетом методических рекомендаций), оценивали интоксикацию, дегидратацию, боли в животе, частоту рвоты, диареи, патологические примеси в кале [13]. Гемоколит ставили на основании макроскопических (патологические примеси в стуле — мутная слизь, прожилки/примесь крови) и микроскопических (в копрологии — слизь, лейкоциты, эритроциты) признаков.

Во всех случаях выполнялось рутинное лабораторное обследование. Этиологию ОКИ верифицировали с применением расширенного спектра методов лабораторной диагностики. Всем больным проводили бактериологический анализ кала. Для определения антигенов шигелл, сальмонелл, кампилобактерий использовали Латекс-тест — реакцию латекс-агглютинации (РЛА), для выявления антигенов ротавирусов, аденовирусов в кале — иммунохроматографический анализ (ИХА), для обнаружения антигенов ротавирусов, норовирусов, токсинов А и В *C. difficile* в кале — иммуноферментный анализ (ИФА), для верификации ДНК/РНК бактерий и вирусов в кале — полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Для выявления антител к шигеллам, сальмонеллам, иерсиниям выполняли серологические реакции (РНГА). При необходимости пациентам применялось инструментальное исследование (УЗИ органов брюшной полости, эндоскопическое исследование) и консультации специалистов.

Для статистической обработки результатов исследования использовалась программа статистики Microsoft Excel 7.0 с расчетом среднего арифметического значения и стандартного отклонения.

Результаты и их обсуждение

Практически у всех больных была установлена инфекционная природа гемоколита, за исключением 4-х детей, у которых в результате проведенного комплексного обследования с привлечением хирургов, гастроэнтерологов с применением инструментальных методов диагностики выявлена иная причина ГК. Так, у девочки 14 лет установлен диагноз: трещина ануса. Еще у 3 детей при пребывании их в инфекционном отделении

заподозрено воспалительное заболевание кишечника, которое в дальнейшем было подтверждено при обследовании в отделении гастроэнтерологии (Болезнь Крона — у девочки 12 лет и мальчика 14 лет и язвенный колит — у мальчика 12 лет). Примечательно, что все дети с неинфекционным гемоколитом были в возрасте 12 лет и старше.

Дальнейший анализ проводился на основании 137 историй болезни детей с инфекционным ГК. Среди них этиология была расшифрована у 47 больных (34%) с ГК (рис. 1).

Анализ возрастной структуры больных показал, что инфекционный гемоколит чаще всего диагностировался у детей в возрасте до 3 лет жизни. Так, в возрасте до 1 года было 33 (24%) ребенка, от 1 до 3-х лет — 72 (53%), от 3-х до 7-ми лет — 25 (18%), старше 7 лет — 7 (5%). Достоверно чаще гемоколит наблюдался у детей в возрастной группе от 1 до 3 лет жизни ($p < 0,01$ по сравнению с детьми другого возраста). Отягощенный преморбидный фон (искусственное вскармливание,

атопический дерматит, анемия, персистирующая герпесвирусная инфекция, нейтропения) выявлен у 44 (31%) пациентов.

При бактериальной ОКИ с гемоколитом топоческим диагнозом чаще был энтероколит (72,8%) и гастроэнтероколит (27,2%).

Практически во всех случаях установлена среднетяжелая форма ОКИ — у 129 (94,2%) детей. Тяжелая форма наблюдалась только у 8 (5,8%) больных: у 6 с подтвержденным шигеллезом, у 1 ребенка в возрасте 5 месяцев с нейротоксикозом и выделенной *Yersinia enterocolitica* в кале, и у 1 ребенка в возрасте 3-х лет с подтвержденным сальмонеллезом.

Основные клинические проявления ОКИ с ГК представлены в таблице 1. Симптомы интоксикации и фебрильная лихорадка были выражены у всех пациентов, рвота — у 39 (28,5%), боли в животе — у 129 (94%) больных. Мезаденит при УЗИ был выявлен у 21 (15%) ребенка. Стул по характеру был жидкий, с зеленью, слизью, прожилками или примесью крови у всех паци-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с инфекционным гемоколитом
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients with Infectious Hemocolitis

Критерии/ Criteria	Значение/Value (n = 137)
Интоксикация/Intoxication	100%
Лихорадка/Fever	100%
Рвота/Vomiting	39/28,5%
Боли в животе/Stomach ache	129/94%
Мезаденит/Mesenteric adenitis	21/15%
Частота стула до 5 раз/Diarrhea frequency up to 5 times	22/16%
Частота стула более 5 раз/Diarrhea frequency more than 5 times	115/84%
Всего с эксикозом/Total with exsiccosis	88/64%
Эксикоз 1 ст./Exsiccosis 1	69/50%
Эксикоз 2 ст./Exsiccosis 2	19/14%
Среднетяжелая форма/Moderate form	129/94,2%
Тяжелая форма/Severe form	8/5,8%
Повышение СРБ/Increased C-reactive protein levels	97/71%
Средний уровень СРБ, mg/l (N до 8,2)/ C-reactive protein level	23,91 ± 24,17 mg/l
Лейкоцитоз/Leukocytosis	95/69%
Среднее количество лейкоцитов, $\times 10^3/\mu\text{l}$ / Average WBC count	11,58 ± 3,52 $\times 10^3/\mu\text{l}$
Относительное количество нейтрофилов/Relative number of neutrophils	59,02 ± 0,6%
Относительное количество п/я нейтрофилов /Relative number of stab neutrophils	10,95 ± 0,4%
Тромбоцитоз/Thrombocytosis	36/26%
Среднее количество тромбоцитов, $\times 10^3/\mu\text{l}$ / Average platelet count	323,97 ± 85,06 $\times 10^3/\mu\text{l}$
ОРВИ/ARVI	47/34%
Пневмония/Pneumonia	10/7,3%
Длительность пребывания в стационаре, дни/Duration of hospital stay, days	6,9 ± 0,3

ентов, у большинства с частотой более 5 раз в сутки — у 115 (84%). Дегидратация развивалась у 88 (64%) детей: у половины больных экзикоз 1 степени, реже — 2-ой степени (в 50% и 14% случаев соответственно).

Воспалительные изменения проявлялись повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) у 97 (71%) больных со средним значением $23,91 \pm 24,17$ мг/л (при N до 8,2 мг/л), лейкоцитов — у 95 (69%) детей в общем анализе крови со средним значением $11,58 \pm 3,52 \times 10^3$ /мкл, тромбоцитов у 36 (26%) больных (среднее значение $323,97 \pm 85,06 \times 10^3$ /мкл). У 107 (78%) больных было повышение относительного количества палочкоядерных нейтрофилов, среднее значение которых составило $10,95 \pm 0,4\%$, при среднем относительном количестве нейтрофилов $59,02 \pm 0,6\%$. Получилось, что воспаление при инфекционном гемоколите характеризуется повышением уровня СРБ, лейкоцитов, относительного количества палочкоядерных нейтрофилов, но не общего количества нейтрофилов, что может быть связано с возрастными изменениями в гемограмме детей. В 41,3% случаев выявляли интеркуррентные заболевания: ОРВИ — у 47 (34%) детей, реже пневмонию — у 10 (7,3%) пациентов. Длительность пребывания в стационаре больных с гемоколитами в среднем составила $6,9 \pm 0,3$ дня.

Среди 47 больных с расшифрованной этиологией ОКИ с гемоколитом у 17 (36%) выявлен шигеллез (рис. 1), у 14 из них *Shigella flexneri*, у 3 — *Shigella sonnei*. Шигеллез был диагностирован практически с одинаковой частотой в возрастных группах 1–3, 3–7 и старше 7 лет (4, 5, 6 больных соответственно), только двое детей были в возрасте до 1 года. У 6 больных шигеллез протекал в тяжелой форме. У 14 больных были выражены тенезмы, при этом половине этих пациентов потребовалась консультация хирурга. У 8 больных при УЗИ выявлен мезаденит. Стул был скудным, с большим количеством мутной слизи, с прожилками крови. Важно, что в нашем наблюдении инфекционный гемоколит развивался у детей в возрасте старше 7-ми лет только при верифицированном шигеллезе. Также практически все наблюдаемые случаи тяжелых форм были представлены шигеллезом.

Сальмонеллез диагностирован также у 17 (36%) детей (рис. 1), преимущественно в возрасте от 1 года до 3 лет жизни (13 больных), только у 1 ребенка в возрасте 10 мес., и у 3 — в возрасте от 3 до 5 лет. У 14 детей выделена *Salmonella enteritidis*, у 3 — *Salmonella typhimurium*. У всех больных отмечалась интоксикация длительностью более пяти дней, фебрильная лихорадка, боли в животе, у 12 детей — рвота, у 5 — мезаденит. В большинстве случаев частота стула была более 5 раз в сутки, по характеру стул был обильный, жидкий, зеленый, зловонный, со слизью и прожилками крови. У 1 ребенка в возрасте 3-х лет сальмонеллез протекал в тяжелой форме, осложнившись узловатой эритемой и токсико-аллергической сыпью.

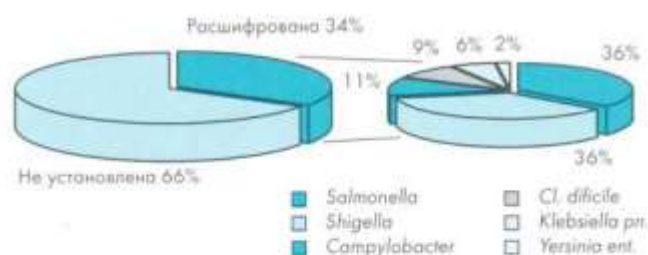


Рисунок 1. Этиология инфекционных гемоколитов
Figure 1. Etiology of Infectious Hemocolitis

Детей с кампилобактериозом было 5 (11%) (рис. 1), в основном, в возрасте до 3-х лет: до 1 года — 1, 1–3 лет — 3, 3–5 лет — 1. Кампилобактериоз проявлялся у всех детей энтероколитом, кроме 1 ребенка в возрасте 4 месяцев, у которого был гастроэнтероколит. У 4 больных из 5 с кампилобактериозом при УЗИ был выявлен мезаденит.

Cl. difficile-инфекция установлена у 4 (9%) больных с гемоколитами на основании выявления токсинов А и В *Cl. difficile* в кале методом ИФА (рис. 1): у двух детей в возрасте до 1 года жизни, у 2-х — в возрасте до 2-х лет, у всех этих детей топишкой был энтероколит.

Клебсиеллез (выделена *Klebsiella pneumoniae*) был диагностирован у 3 (6%) детей (рис. 1) первого года жизни и протекал по типу энтероколита в среднетяжелой форме.

У 1 ребенка в возрасте 5 месяцев была высеяна *Yersinia enterocolitica* в кале (рис. 1). Иерсиниоз у него протекал в тяжелой форме, с нейротоксикозом, фебрильной лихорадкой длительностью более 10 дней, экзантемой, энтероколитом, гемоколитом.

Все пациенты получали терапию в соответствии стандартом оказания медицинской помощи больным кишечными инфекциями в стационаре [14].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного клинко-лабораторного анализа у детей показали, что в структуре госпитализированных с гемоколитом больных доминируют инфекционные причины. Только у 4 пациентов в возрасте 12 лет и старше была выявлена иная причина (воспалительное заболевание кишечника у 3 детей, трещина ануса — у 1 ребенка). В возрастном срезе инфекционных гемоколитов преобладали дети раннего возраста до 3 лет (77%), что согласуется с данными других исследований [1, 3, 5, 7]. Интересно, что среди детей в возрасте старше 7 лет практически во всех случаях был диагностирован шигеллез.

В 34% случаев была установлена этиологическая структура ГК, преобладали сальмонеллез (36%) и шигеллез (36%). Согласно данным литературы, среди бактериальных возбудителей ОКИ с гемоколитом или без доминирует сальмонелла [1–5, 7]. В нашем исследовании мы получили одинаковую долю больных с гемоколитом с сальмонеллезом и шигеллезом, однако мы счита-

ем, что такое большое количество шигеллеза получилось из-за вспышки 2019 г. в детских учреждениях Москвы [9]. Достаточно сложно диагностировать кампилобактериоз и клебсиеллез [6, 8]. Важно не только выделить *Cl. difficile* в кале, но и доказать ее токсинообразование, т.к. *Cl. difficile*-инфекция может не иметь клинического проявления или, наоборот, приводить к развитию гемоколита или даже псевдомембранозного колита [8]. В исследовании Климовой О.И. с соавт. (2019) на долю кампилобактериоза приходилось 29,5% случаев ОКИ с ГК, но авторы для диагностики использовали метод ПЦР у всех больных [7]. В нашем исследовании доля кампилобактериоза и *Cl. difficile*-инфекции в этиологической структуре ОКИ с ГК составила 11% и 9% соответственно, в 6% случаев выявлен клебсиеллез (у детей первого года жизни), у 1 ребенка в возрасте 5 месяцев — иерсиниоз. В большинстве случаев (66%) нам не удалось расшифровать этиологию бактериальной ОКИ с гемоколитом (рис. 1). Известно, что гемоколит также может развиваться и при других инфекциях — некоторых эшерихиозах (ЕНЕС, ЕАЕС), УПФ, ААД (не только *Cl. difficile*), паразитозах и др. [1, 8, 15, 16]. Учитывая, что в большинстве наших наблюдений были дети раннего возраста до 3-х лет, можно предположить, что при ОКИ неустановленной этиологии гемоколит мог быть обусловлен энтерогеморрагическими эшерихиями или условно-патогенной флорой. Для типирования эшерихий лаборатория должна иметь допуск для работы с III—IV группами патогенности, а обязательное обследование на ЕНЕС необходимо проводить только при наличии эпидемиологической связи, наличия гемолитико-уремического синдрома, гемолитической анемии, что создает трудности этиологической расшифровки в практической деятельности [15, 17].

Несмотря на то, что ОКИ с гемоколитами чаще протекают в среднетяжелых формах, такие больные госпитализируются в инфекционный стационар. Гемоколиты протекают с интоксикацией и фебрильной лихорадкой, а в некоторых наблюдаемых нами случаях и в тяжелых формах с развитием нейротоксикоза. Тяжелая форма установлена в 5,8% случаев, в подавляющем большинстве — при шигеллезах. Обращает на себя внимание то, что у трети больных с шигеллезом установлена тяжелая форма.

Симптомы интоксикации и фебрильная лихорадка были выражены у всех пациентов с инфекционными гемоколитами, боли в животе — в 94%, стул с патологическими примесями с частотой более 5 раз в сутки — в 84%, рвота — в 28,5%, мезаденит при УЗИ — в 15% случаев. Экзикоз 1 или 2 степени выявлен в 64% случаев. Присоединение интеркуррентных заболеваний (ОРВИ, пневмоний) мы наблюдали у 41,3% детей.

Для инфекционных гемоколитов характерно развитие местного и системного воспаления [1, 12]. В нашем исследовании в 71% случаев выявлено повышение СРБ — $23,91 \pm 24,17$ мг/л, в 69% — лейкоцитоз — $11,58 \pm$

$\pm 3,52 \times 10^3$ /мкл, в 78% — повышение относительного количества палочкоядерных нейтрофилов в общем анализе крови — $10,95 \pm 0,4\%$ («сдвиг формулы крови влево»), в 26% — тромбоцитоз, что отражает уровень воспаления при инфекционном ГК.

Учитывая достаточно высокий удельный вес нерасшифрованных гемоколитов, в практической деятельности необходимо расширять возможности лабораторной диагностики бактериальных кишечных инфекций с гемоколитом с применением современных методов (ПЦР и других). Также необходимо помнить, что гемоколит может быть дебютом развития воспалительных заболеваний кишечника, и при необходимости проводить дополнительные инструментальные исследования и привлекать специалистов.

Выводы

- Инфекционный гемоколит достоверно чаще наблюдается в возрастной группе до 3-х лет жизни (77%).
- У трети больных (34%) этиологию инфекционного гемоколита удается расшифровать с расширением методов лабораторной диагностики. У госпитализированных в инфекционный стационар детей возникновение гемоколита чаще обусловлено бактериальной кишечной инфекцией.
- Гемоколит у детей чаще развивается при сальмонеллезах (36%), шигеллезах (36%), кампилобактериозе (11%), *Cl. difficile*-инфекции (9%), клебсиеллезах (6%). В большинстве случаев диагностируется сальмонеллез. Для этих инфекций патогномично развитие гемоколита.
- Гемоколит при шигеллезах возникает во всех возрастных группах, даже у детей старше 7 лет, у трети больных шигеллез протекает в тяжелых формах.
- Симптомы интоксикации и фебрильная лихорадка выявляются у всех пациентов с инфекционными гемоколитами, боли в животе — в 94%, стул с патологическими примесями с частотой более 5 раз в сутки — в 84%, экзикоз 1 или 2 степени — в 64%, мезаденит — в 15%, интеркуррентные заболевания — в 41,3% случаев.
- Для улучшения этиологической расшифровки инфекционных гемоколитов в практической деятельности необходимо расширять возможности лабораторной диагностики с применением современных методов (ПЦР).

Литература/References:

1. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И., Ермоленко Е.И., Гастев В.В., Лобзин Ю.В. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 1: 90—104. [Gonchar N.V., Ermolenko K.D., Klimova O.I., Ermolenko E.I., Gostev V.V., Lobzin Yu.V. Bacterial intestinal infections with hemocolitis syndrome in children: etiology, laboratory diagnosis. Medicina Ekstremal'nyh Situacij=Medicine of Extreme Situations. 2019; 1: 90—104. (in Russ.)]
2. Молочкова О. В., О. Б. Ковалев, О. В. Шамшева, Н. В. Соколова, А. А. Сахарова, Н. И. Крылатова, Е. В. Галеева, А. А. Корсунский, О. А. Кашенко. Бактериальные диареи у госпитализированных детей. Детские инфекции. 2019; 18(4):12—18.

- [Molochkova O.V., O.B. Kovalev, O.V. Shamsheva, N.V. Sokolova, A.A. Sakharova, N.I. Krylatova, E.V. Galeeva, A.A. Korsunskiy, O.A. Kashchenko. Bacterial diarrhea in hospitalized children. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-12-18>]
3. Халиулина С.В., Анохин В.А. Особенности диагностики и терапевтическая тактика при острых кишечных инфекциях неустановленной этиологии. *Инфекционные болезни*. 2015; 13(2): 55–60.
[Khaliulina S.V., Anokhin V.A. Features of diagnosis and therapeutic tactics for acute intestinal infections of unknown etiology. *Infektsionnyye bolezni=infectious diseases*. 2015; 13 (2): 55–60.]
4. Климовичева Е.Г., Ешмоллов С.Н., Ситников И.Г. Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности сальмонеллёзов у детей на современном этапе. *Детские инфекции*. 2019; 18(4): 49–52.
[Klimovitskaya E.G., Eshmolov S.N., Sitnikov I.G. Clinical, epidemiological and laboratory features of Salmonellosis in children at the present stage. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4): 49–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-49-52>]
5. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций у детей в Астраханской области: результаты ретроспективного исследования. *Детские инфекции*. 2020; 19(3):44–50.
[Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections in children in the Astrakhan region: results of a retrospective study. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(3):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-44-50>]
6. Молочкова О.В., О.Б. Ковалев, А.А. Новокшонов, Е.В. Новосад, А.Л. Россина, О.В. Шамшева. Клинико-эпидемиологическая характеристика кампилобактериоза у детей. *Педиатрия*. 2017; 96(6):53–56.
[Molochkova O.V., O.B. Kovalev, A.A. Novokshonov, E.V. Novosad, A.L. Rossina, O.V. Shamsheva. Clinical and epidemiological characteristics of campylobacteriosis in children. *Pediatriya=Pediatrics*. 2017; 96(6):53–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-53-56>]
7. Климова О.И., Гончар Н.В., Алексеева Л.А., Лобзин Ю.В. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций с синдромом гемоколит у детей. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(3):54–60.
[Klimova O.I., Gonchar N.V., Alekseeva L.A., Lobzin Yu.V. Clinical and laboratory features of acute intestinal infections with hemocolitis syndrome in children. *Zhurnal infekologii=Journal of Infectology*. 2019; 11 (3): 54–60.]
8. 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. Lebedeva. Features of the course of *Clostridia difficile* infection in young children. *Pediatriya*. 2016; 95(6):122–130. (In Russ.)]
9. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Россина А.Л., Корсунский А.А., Галеева Е.В., Крылатова Н.И., Сахарова А.А., Соколова Н.В. Ретроспективный анализ шигеллеза у госпитализированных больных. *Детские инфекции*. 2020; 19(4): 54–57.
[Molochkova O.V., Kovalev O.B., Shamsheva O.V., Rossina A.L., Korsunskiy A.A., Galeeva E.V., Krylatova N.I., Sakharova A.A., Sokolova N.V. A retrospective analysis of Shigellosis in hospitalized patients. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2020;19(4):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-54-57>]
10. Hodges K., Gill R. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes*. 2010; 1(1):4–21.
11. Westerhoff M. Histologic features of colonic infections. *Pathologie*. 2021 Nov 12:1–15.
doi: 10.1007/s00292-021-01015-7.
12. Климова О.И., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В., Алексеева Л.А., Монохова Н.Е. Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей. *Детские инфекции*. 2019; 18(3):11–16.
[Klimova O.I., Gonchar N.V., Lobzin Yu.V., Alekseeva L.A., Monakhova N.E. Features of the cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(3):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-11-16>]
13. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций у детей: Методические рекомендации для врачей. М.: РМАПО, 2012:47.
[Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children: guidelines for doctors. M.: RMAPO, 2012:47. (In Russ.)]
14. Приказ от 9 ноября 2012 г. N 807н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести». Министерство здравоохранения Российской Федерации. [дата обращения 28.11.21].
<https://minzdrav.midural.ru/article/show/id/294>
[Order of November 9, 2012 n 807n «On the approval of the standard specialized medical care for children with acute intestinal infections and food poisoning moderate severity». Ministry of Health of the Russian Federation. [Accessed 28.11.21] (In Russ.)]. <https://minzdrav.midural.ru/article/show/id/294>
15. Подколзин А.Т., Коновалова Т.А., Веселова О.А. Оценка эффективности схем диагностики энтерогемотоксического эшерихиоза. Этиологическая верификация гемолитико-уремического синдрома в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2014; 11:66–69.
[Podkolzin A.T., Konavalova T.A., Veselova O.A. Evaluation of the effectiveness of diagnostic schemes for enterohemorrhagic escherichiosis. Etiological verification of hemolytic uremic syndrome in the Russian Federation. *Terapevticheskiy Arkhiv=Therapeutic Archive*. 2014; 11: 66–69. (In Russ.)]
16. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И., Мартенс Э.А., Лобзин Ю.В., Марданлы С.Г. Эшерихиозы у детей: проблемы диагностики и лечения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020; 22(2):148–156.
[Gonchar N.V., Ermolenko K.D., Klimova O.I., Martens E.A., Lobzin Yu.V., Mardanly S.G. Escherichiosis in children: problems of diagnosis and treatment. *Medicina Ekstremal'nykh Situatsiy=Medicine of Extreme Situations*. 2020; 22(2):148–156. (In Russ.)]
17. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 7 июня 2011 г. N 01/6970-1-32. Об организации лабораторных исследований на ОКИ, вызванной *Escherichia coli* O104:H4. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4092774/> [дата обращения 28.11.21]
[Letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing dated June 7, 2011 N 01 / 6970-1-32. On the organization of laboratory research on OCI caused by *Escherichia coli* O104:H4. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4092774/> [Accessed 28.11.21] (In Russ.)]

Статья поступила 03.11.21

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

Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля?

(К 30-ЛЕТИЮ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)

А. А. Вильниц^{1,2}, Н. В. Скрипченко^{1,2}, Е. Ю. Горелик¹, А. В. Астапова¹, К. В. Маркова¹, Е. С. Егорова¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

Бактериальные гнойные менингиты — жизнеугрожающие заболевания, характеризующиеся высокой летальностью и тяжелыми последствиями у выживших. Несмотря на современные возможности медицины, заболевание повсеместно продолжает оставаться тяжелым бременем для здравоохранения, экономики и общества в целом.

Цель работы: привлечь внимание врачей к проблемам, касающимся современных особенностей эпидемиологии, последствий и возможностей профилактики бактериальных гнойных менингитов, в первую очередь у детей, являющихся основной группой риска по развитию данной патологии.

Представлен обзор российских и зарубежных публикаций по рассматриваемой проблеме.

Одним из основных средств для снижения заболеваемости и смертности от менингита признается вакцинация. Профилактические прививки против *N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, наряду со строгим соблюдением противоэпидемических мероприятий в стационарах, оказывающих помощь новорожденным, может способствовать снижению заболеваемости гнойными менингитами у детей и улучшению исходов в случае их развития.

Ключевые слова: бактериальные гнойные менингиты, неонатальные менингиты, осложнения

Bacterial purulent meningitis in children: is there a light at the end of the tunnel?

A. A. Vilnits^{1,2}, N. V. Skripchenko^{1,2}, E. Yu. Gorelik¹, A. V. Astapova¹, K. V. Markova¹, E. S. Egorova¹

¹Children research clinical center of infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

Bacterial purulent meningitis is a life-threatening disease characterized by high mortality and severe consequences in survivors. Despite the modern possibilities of medicine, the disease continues to be a heavy burden on health care, the economy and society everywhere.

Aim. To draw the attention of doctors to the problems associated with modern features of epidemiology, the consequences and possibilities of preventing bacterial purulent meningitis, especially in children, who constitute the main risk group for the development of this pathology.

Literature review of Russian and foreign publications on the problem under consideration presented.

Vaccination is recognized as one of the main tools for reducing morbidity and mortality from meningitis. Prophylactic vaccinations against *N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, along with strict adherence to anti-epidemic measures in hospitals providing care to newborns, can help reduce the incidence of purulent meningitis in children and improve outcomes if they develop.

Keywords: bacterial purulent meningitis, neonatal meningitis, complications

Для цитирования: Вильниц А.А., Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик, А.В. Астапова, К.В. Маркова, Е.С. Егорова. Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля? Детские инфекции. 2021; 20(4):28-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34

For citation: Vilnits A.A., N.V. Skripchenko, E.Yu. Gorelik, A.V. Astapova, K.V. Markova, E.S. Egorova. Bacterial purulent meningitis in children: is there a light at the end of the tunnel? *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(4):28-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34

Информация об авторах:

Вильниц Алла Ароновна (A. Vilnits), д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неонатальных состояний, старший научный сотрудник отдела нейронфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, vilnits@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Скрипченко Наталья Викторовна (N. Skripchenko), д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «ДНКЦИБ», заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; nv@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Горелик Евгений Юрьевич (E. Gorelik), к.м.н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего научно-исследовательским отделом нейронфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; e.gorelik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3130-1717>

Астапова Анна Владимировна (A. Astapova), к.м.н., научный сотрудник отдела нейронфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; anna-astapova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4153-4319>

Маркова Ксения Витальевна (K. Markova), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейронфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; kseija-astapova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8652-8997>

Егорова Екатерина Сергеевна (E. Egorova), к.м.н., научный сотрудник отдела интенсивной терапии неонатальных состояний ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; kate_inf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1652-5154>

Несмотря на успехи современной медицины, бактериальные гнойные менингиты (БГМ) продолжают оставаться серьезной проблемой в связи с сохраняющейся высокой летальностью и тяжелыми последствиями в исходах у выживших [1–7]. БГМ распространены практически повсеместно, однако уровень заболеваемости варьирует в широких пределах в зависимости от региона [7–9].

Наибольшие показатели заболеваемости БГМ характерны для стран субэкваториальной Африки: 20–

40/100 тысяч населения в межэпидемический период и до 1000/100 тысяч населения в период эпидемий [7, 9]. В экономически развитых странах, показатели заболеваемости значительно ниже и составляют 0,1–2–5/100 тысяч населения [1, 7, 8].

В Российской Федерации, согласно данным Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (РПЦ), общая заболеваемость БГМ в

2016 году составила 1,5 на 100 тысяч населения; заболеваемость у детей значительно выше, чем у взрослых, — 4,76/100 тысяч у детей до 14 лет и 9,38/100 тысяч у детей до 5 лет [10].

Являясь одной из наиболее тяжелых нейроинфекций, БГМ характеризуется высокой летальностью, варьирующей в экономически развитых странах, в зависимости от этиологии и возрастной когорты, в пределах 10–20%. В странах с низким уровнем экономики летальность от БГМ может достигать 70% [1, 2, 11]. В России, по данным РРЦ (2016 год), общая летальность от БГМ составила 14%. Для менингитов не менингококковой природы летальность у детей была максимальной (10%) в возрасте до 1 года и у пожилых, достигая 32% [10]. Нарушения в психоневрологическом статусе различной степени тяжести отмечаются у 40–60% переболевших, ухудшая качество их жизни, нарушая социальную адаптацию, что является тяжелым бременем для семьи [11–13].

Вне зависимости от региона, основную группу риска по развитию БГМ представляют дети раннего возраста. Максимальные показатели заболеваемости отмечаются в когорте детей первого месяца жизни. В экономически развитых странах частота **неонатальных менингитов** (НМ) у доношенных детей составляет 0,3–2/10000 и 2/100 у детей с низкой массой тела при рождении (соответственно — 3–20/100 тыс и 200/100 тыс. живорожденных) [14–15]. В странах с низким уровнем экономики частота НМ достигает 6,1/1000 живорождений (т.е. 600/100 тыс.). В статистике учитываются только случаи лабораторно подтвержденных менингитов, однако реальная заболеваемость НМ очевидно выше официальной, учитывая, что при неонатальном сепсисе, часто сопровождающимся воспалением мозговых оболочек, не проводится исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [15, 16].

В периоде новорожденности основные возбудители БГМ идентичны причинам неонатального сепсиса; при ранних НМ, возникающих в первые 72 часа после рождения, наиболее часто выделяются *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*. При поздних НМ, развивающихся после 3-го дня жизни, заболевание чаще обусловлено внутригоспитальной флорой и вызывается *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Group B Streptococcus* [15–17].

В ряде стран, для снижения рисков развития неонатального сепсиса и НМ, связанных с *Streptococcus agalactiae* (в на долю которого приходится до 50% НМ), в родах проводится антибиотикопрофилактика стрептококковой инфекции группы В, которая, по данным ряда публикаций, способствует снижению частоты ранних НМ, вызываемых данным возбудителем, на 80% [2, 18]. Однако данные метаанализа, проведенного Li. S. с коллегами (2017), показали, что при положительных эффектах антибактериальной терапии в родах, умень-

шающих риск вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae* и других бактериальных возбудителей, антибиотикопрофилактика не влияет на заболеваемость поздними НМ и на показатели летальности при ранних НМ, в т.ч., вызванных *Streptococcus agalactiae* [19].

Летальность от НМ в экономически развитых странах составляет 10–15%, в развивающихся странах — 40–58%; максимальные показатели отмечаются у глубоко недоношенных, более, чем в 30–70% случаев в исходах у выживших наблюдаются разной степени выраженности когнитивные и двигательные нарушения, часто приводящие к инвалидизации [15, 16, 18].

Следует признать, что в настоящий период времени эффективной специфической профилактики НМ не существует, что безусловно не может не волновать, учитывая существующую сегодня тенденцию выхаживания детей, рожденных глубоко недоношенными с экстремально низкой массой тела, находящихся в группе высокого риска по развитию неонатального сепсиса и НМ.

Начиная с постнеонатального периода, значительная часть БГМ может быть предотвратима, учитывая существующие на сегодняшний день вакцины против основных возбудителей, ответственных в 85–90% случаев за развитие заболевания во всех регионах мира: *N. meningitidis* (NM), *Streptococcus pneumoniae* (Spn) и *Haemophilus influenzae b* типа (Hib) [8, 9, 20]. В последние десятилетия структура возбудителей претерпела изменения в тех странах, где вакцинация против основных возбудителей входит в национальные календари профилактических прививок (НКПП) [9, 20], однако в РФ по-прежнему актуальными остаются все три «классических» возбудителя БГМ [21–24]. По данным РРЦ (на 2017 г.), из числа 1107 этиологически верифицированных случаев БГМ, 40% было вызвано NM, 28% Spn, 12% Hib, 20% — прочими микроорганизмами [10]. Доля того или иного из 3-х возбудителей варьирует год от года и может значительно отличаться в различных регионах, однако общая структура меняется мало. Имеются существенные возрастные особенности: у детей раннего возраста актуальны все 3 возбудителя, тогда как в когортах старше 5-и лет крайне редко встречаются гемофильные менингиты [10, 21–24]. Помимо объективных факторов, на различия в этиологической структуре БГМ влияет и качество этиологической расшифровки, которая, к сожалению, во многих регионах Российской Федерации далека от совершенства и общая верификация этиологии БГМ по стране не превышает 60%.

Многолетнее изучение БГМ у детей в Санкт-Петербурге, проводимое на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ — основной стационар, в который госпитализируются дети с нейроинфекциями в Санкт-Петербурге) свидетельствует о том, что у детей старше 1 месяца жизни в течение более, чем 30-летнего наблюдения (1995–2017 гг.) все годы доминировали менингококки, составляя от 48 до 75% от числа этиологически верифицированных случа-

ев, доля *Spn* и *Hib* варьировала, составляя в разные годы $10,5 \pm 6,9\%$ и $18,7 \pm 7,9\%$ соответственно, частота выявления других возбудителей не превышала 1–1,5% [12].

До введения плановой иммунизации против **гемофильной инфекции** у детей первых 5 лет жизни в странах Европы и Северной Америки заболеваемость менингитами, вызванными *Hib*, составляла 18–64/100 тысяч.

С 90-х годов прошлого столетия начала проводиться вакцинация против гемофильной инфекции b типа, внедренная на сегодняшний день в НКПП в 192 странах мира, что позволило минимизировать в них случаи инвазивной гемофильной инфекции, в т.ч. бактериальных менингитов, вызываемых *H. Influenzae b (Hib)* и достичь показателей заболеваемости 0,65–3/100 тысяч у детей первых 5 лет жизни. В настоящее время случаи гемофильных менингитов в тех странах, в которых проводится рутинная иммунизация детей против гемофильной инфекции, регистрируются только у не вакцинированных или иммунокомпрометированных пациентов, либо, при заболеваниях, вызванных гемофилами, не относящимися к *Hib* (*Hie*, *Hia*, *Hif*) [25–27]. Между тем, актуальность *Hib* в отношении развития гнойных менингитов сохраняется, особенно в странах, где вакцинация против *Hib* не проводится. Летальность от *Hib*-менингита, в промышленно развитых странах составляет 1–5%, но может достигать 40% в развивающихся. Осложнения в остром периоде *Hib*-менингитов возникают у 10–20% детей и обуславливают формирование долгосрочных осложнений в исходах (когнитивные, моторные нарушения, эпилепсия, нарушения слуха различной степени тяжести) [5, 6, 28]. В Российской Федерации в настоящее время заболеваемость гемофильными менингитами носит спорадический характер, однако для гемофильной, как и для ряда других инфекций, характерны периоды роста заболеваемости через определенные временные периоды (каждые 10–15–20 лет). Анализ этиологической структуры БГМ у детей в Санкт-Петербурге показал, что предыдущий пик заболеваемости *Hib*-менингитами пришелся на период 1997–1998 гг., когда отмечался 10-кратный рост случаев заболеваний в течение нескольких месяцев. Не исключено, что в ближайшее время мы вновь столкнемся с подобной ситуацией. По данным ДНКЦИБ, после отмены локдауна за последние 12 месяцев (с октября 2020 г.) более 50% случаев БГМ у детей, госпитализированных в клинику, были вызваны *Hib*. Летальных случаев от гемофильных менингитов у детей в Санкт-Петербурге не регистрировалось с 2009 года, однако сохраняется высокая частота интракраниальных осложнений, развитие которых наблюдается у 65% больных и приводит к формированию различных по степени тяжести психо-неврологических проблем в отдаленном периоде [28].

К сожалению, в России плановая вакцинация от гемофильной инфекции не включена в НКПП и проводится лишь в отдельных регионах и когортам детей групп

«риска» (с иммунодефицитными состояниями и находящимися в закрытых коллективах). Во всех остальных случаях вакцинация носит спорадический характер и осуществляется преимущественно по инициативе и за счет средств родственников.

Показатели заболеваемости **менингококковыми менингитами** напрямую зависят от общей заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ), для которой характерны периодические подъемы с интервалом около 30 лет. В настоящее время общая заболеваемость МИ в Европейских странах составляет 0,9/100 тысяч населения (от 0,3/100 тысяч в Италии до 2,9/100 тысяч в Ирландии) [1, 29–31]. В Российской Федерации в последние десятилетия как заболеваемость МИ в целом, так и генерализованными формами (ГФМИ), неуклонно снижалась вплоть до 2017 года, достигнув показателя 0,5 на 100 тыс. населения. Между тем, начиная с 2017 года отмечался рост заболеваемости на 33,3% к концу 2019 года (0,75/100 тысяч). По данным РРЦ, в 2019 году в структуре МИ ГФМИ составили 79,8% (в 2018 году — 73,9%), в том числе у детей до 17 лет — 80,1% (в 2018 году — 72%) [29–31]. Дальнейший рост показателей заболеваемости остановил локдаун, связанный с новой коронавирусной инфекцией: в 2020 г. регистрировались рекордно низкие показатели заболеваемости ГФМИ — 0,26/100 тысяч. При такой низкой общей заболеваемости, показатели у детей были в 5–10 раз выше: в возрастной когорте до 5 лет — 3,8, для подростков 1,2/100 тысяч (2020 г.) [23].

Особенностью МИ является стремительность нарастания симптоматики с высокой частотой развития критических состояний в первые часы от появления симптомов. Даже при своевременной и адекватной терапии летальный исход может наступить в первые сутки от дебюта заболевания (по данным РРЦ, более 60% в когорте детей младше года). Показатели летальности от ГФМИ на сегодняшний день остаются крайне высокими и на 2019 год: общая летальность составила 21%, у детей до 5 лет — 25%, у подростков 15–19 лет — 20%. В 2020 году максимальные показатели отмечались в когорте детей до года — 24% [21].

Из 12 известных к настоящему моменту серогрупп менингококков только 6 из них ответственны за практически все случаи ГФМИ (в англоязычных публикациях — IMD invasive meningococcal disease/инвазивное менингококковое заболевание): A, B, C, W, Y, X. Спектр менингококков, вызывающих инвазивные заболевания, зависит от региона. В странах Европы, США в настоящий период доминируют менингококки с/г B (NMB), с начала 2000-х отмечается практически повсеместное распространение инвазивных штаммов NMW (11 сиквенс типа) [37, 38, 39].

В Российской Федерации на данный момент времени (2020 г.) в общей структуре менингококков, вызывающих ГФМИ, доминируют NMA — 30%, NMB составляют 18%, NMC — 16%, NMW — 5%, NMY — 2%, 29% — NM нетипируемых, однако спектр возбудителей и пре-

обладание в структуре той или иной серогруппы имеет значительные различия в зависимости от региона и возрастной когорты. Так, по данным РРЦ, в когорте детей первых лет жизни преобладают случаи, вызванные NMB (39%), у лиц 15–19 лет — NMC (35%) [22, 23]. С 2011 года в РФ отмечено распространение ГФМИ, вызванных NMW, пик заболеваемости в некоторых регионах наблюдался в 2017–2018 годах, занимая в структуре ГФМИ до 30% [22–24]. Многочисленные публикации, посвященные клинко-эпидемиологическим особенностям заболеваний, связанных с NMW, свидетельствуют о том, что данная серогруппа чаще наблюдающаяся у молодых взрослых (20–40 лет), характеризуется высокой частотой атипичных проявлений в дебюте и высокими показателями летальности (до 30–33%) [30, 33, 34]. Между тем, ГФМИ, вызываемые NMW, могут встречаться и у детей первых лет жизни (в большинстве случаев старше 2-х лет) и у подростков и в большинстве случаев доминируют проявления БГМ [24, 35].

Благополучная эпидемиологическая ситуация, сложившаяся на сегодняшний день в отношении МИ, не должна снижать нашу настороженность; учитывая характерную для инфекции периодичность подъемов и спадов заболеваемости и существующую высокую вероятность того, что после окончания локдауна, связанного с COVID-19, мы столкнемся с резким эпидемическим подъемом заболевания, протекающего более, чем в половине случаев, с развитием генерализованных форм.

Возможность профилактики МИ с помощью вакцинации доказана многочисленными исследованиями, так, снижение уровня заболеваемости инвазивными менингококковыми заболеваниями, вызванными NMC, отмечается в странах, где в период 2004–2014 гг. активно проводилась вакцинация против данного возбудителя [29, 30]. Согласно результатам, полученным с помощью статической модели в США, введение вакцины MCV-4 позволяет значительно сократить социально-экономическую нагрузку заболевания, более чем на 146 миллионов долларов США в течение 22-летнего периода, в зависимости от рассматриваемой когорты; рутинная иммунизация вакциной MCV-4 обладает потенциалом сокращения связанной с заболеванием финансовой нагрузки на общество на 35–46%. Десятилетнее наблюдение за динамикой заболеваемости МИ при иммунизации в США подростков 4-х компонентной конъюгированной вакциной показало снижение на 49% уровня заболеваемости, на 53% летальности и на 31% — тяжелых последствий у выживших [36].

В настоящее время зарегистрированы разнообразные полисахаридные и конъюгированные вакцины с возможностью профилактики МИ, вызываемой NM с/г A, C, W, Y, X. В последние годы на рынке иммунобиологических препаратов появились эффективные вакцины против NMB, которые в данный момент

используются в США и в отдельных странах Евросоюза, но, к сожалению, не доступны в России.

В Российской Федерации вакцинация от МИ проводится только по эпидемическим показаниям [37]. Однако, непредсказуемость течения ГФМИ со стремительным развитием критических состояний и риском летального исхода, сложность ранней диагностики (особенно у детей раннего возраста), обусловленная неспецифичностью клинических проявлений до появления характерных элементов геморрагической сыпи, диктует необходимость проведения активной вакцинопрофилактики лицам групп риска не только по эпидемическим показаниям, но и в межэпидемический период.

Среди БГМ у детей старше 1 месяца жизни, **пневмококковые менингиты (ПМ)** отличаются наиболее высокими показателями летальности, связанными с развитием тяжелых интракраниальных осложнений в остром периоде заболевания (ОГМ — 15–45%–67,5%; церебральные васкулиты, инфаркты — 5–28,6%, сенсоневральная тугоухость — до 40%), тяжелыми инвалидизирующими последствиями в исходах у выживших в 40–70% случаев [2–6].

Широкое использование вакцин против пневмококковой инфекции (7, 10, 13-валентных) позволило снизить число заболеваний, вызываемых штаммами, входящими в состав вакцин, однако, на сегодняшний день приходится признать, что такого разительного уменьшения числа пневмококковых менингитов, как это наблюдалось при вакцинации от гемофильной инфекции, не произошло. В результате явления реплейсмента увеличился удельный вес заболеваний, вызываемых пневмококками, не входящими в состав вакцин. Между тем, несмотря на наличие смены серогрупп, целесообразность продолжения вакцинации наиболее уязвимых категорий (детей первых лет жизни) и пожилых сохраняется, учитывая, что вакцины защищают от заболеваний, вызванных пневмококками, обладающими высокой резистентностью к используемым для лечения БГМ антибиотикам [46].

В Российской Федерации, согласно данным РРЦ, заболеваемость ПМ в последние годы не превышает 0,2–0,3/100 тысяч населения. В структуре этиологически верифицированных БГМ на их долю приходится 28,1% (2016 г.). Однако, вероятно частота их более высокая, учитывая, что этиологическая верификация БГМ не превышает в РФ 60%, а случаи вторичных менингитов, при которых пневмококки являются одним из основных возбудителей, в регистрацию не попадают.

Своевременная адекватная **терапия** — обязательное условие при БГМ. Между тем, несмотря на наличие современных возможностей медицины, с 1980-х гг. снижения летальности не наблюдается. Вероятно этот факт объясняется несколькими причинами: быстротой развития патологических процессов при БГМ с очень узким «терапевтическим окном», когда мы просто не успеваем предупредить развитие фатальных осложнений, отсутствием необходимого арсенала препаратов патогенети-

ческой направленности (что особенно актуально в педиатрической практике с учетом возрастных ограничений) и, безусловно, неэффективностью антибактериальной терапии, связанной с растущей антибиотикорезистентностью.

Особую проблему вызывает терапия неонатальных менингитов, среди возбудителей которых возрастает роль коагулазоотрицательных стафилококков (CoNS). Частота встречаемости CoNS, устойчивых к ванкомицину в неонатальных ОРИТ, согласно полученным результатам многоцентровых исследований, проведенных в Китае, варьирует в пределах 2 – 95% (!) [39].

В России с 2014 года стали выявлять оксазолинон-устойчивые стафилококки в различных ОРИТ, в т.ч. с 2017 г. в неонатальных ОРИТ в ряде центров Москвы, резистентные к линезолиду *Staph. epidermidis* [40].

Большую тревогу вызывает рост заболеваний, вызванных группой «супербактерий», представляющих особую эпидемиологическую опасность, к которым относятся ванкомицин-резистентные штаммы *Enterococcus faecium*, метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*, продуцирующие БЛРС. По данным Liu Y. с коллегами, 37,3% *E. coli*, выделенных от пациентов с поздним НМ, продуцировали БЛРС и были резистентны к цефалопоринам III поколения [41].

Наибольшую обеспокоенность из 3-х «классических» возбудителей БГМ вызывают пневмококки [42]. Согласно данным бразильских исследователей, наблюдается рост изолятов пневмококков, устойчивых к пенициллину и цефтриаксону, особенно при БГМ у детей до 5 лет (53,9% и 28,0% соответственно). Абсолютное большинство пневмококков, обладающих антибиотикорезистентностью, относилось к серотипам 19A, 6C and 23A. В период 2017–2019 гг. число мультирезистентных изолятов достигало 25% [43]. Данные, полученные в ходе проведенного в Китае многоцентрового ретроспективного исследования, свидетельствовали о том, что при развитии БГМ, в 18,1% *Spn* были устойчивы к действию цефтриаксона. У 46,1% пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией выявлялись изоляты, обладающие мультирезистентностью [44].

Анализ штаммов *Spn*, выделенных из ЦСЖ больных ПМ в период 2000–2015 гг., проведенный Regev-Yochay G. с коллегами (2018) в Израиле показал, что 25% изолятов были резистентны к пенициллину, а с 2011 года отмечается рост числа изолятов, устойчивых к цефтриаксону (чаще, с/типов 19F, 23B, 19A) [45]. Результаты исследований, проводимые в России, также свидетельствуют о росте изолятов пневмококков со сниженной чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам у пациентов с пневмококковыми менингитами [46].

Неоспоримый факт, что применение антибиотиков в лечении гнойных менингитов позволило значительно снизить летальность, но показатели до сих пор остаются

достаточно высокими, нейropsychологические осложнения диагностируются у 30–60% выживших. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на поиск препаратов, способных предотвратить развитие осложнений, большинство из них пока находятся на стадии экспериментов на лабораторных животных [47, 48]. Безусловно, необходимо продолжать исследования для расширения арсенала средств, способных предотвратить/ослабить нерегулируемый воспалительный процесс в интракраниальном пространстве, однако на сегодня только в отношении дексаметазона существуют рандомизированные исследования, доказывающие целесообразность его применения при БГМ у взрослых и детей старше 1 месяца, учитывая уменьшение частоты неврологического дефицита у взрослых при пневмококковом менингите и сенсоневральной тугоухости при гемофильных менингитах у детей [49].

Заключение

Несмотря на успехи, достигнутые в отношении диагностики и лечения гнойных менингитов, следует признать, что и на настоящий момент времени заболевание продолжает регистрироваться практически повсеместно, сохраняя тяжесть течения и исходов. Максимальные показатели заболеваемости БГМ отмечаются в странах с низким уровнем экономики. В экономически развитых странах, на фоне общей тенденции к снижению заболеваемости, на первый план выходят неонатальные менингиты, часто обусловленные нозокомиальной мультирезистентной флорой. Помимо тяжелых медицинских проблем, БГМ связаны с экономическими и социальными последствиями, обусловленными высоким риском смерти и пожизненной инвалидности. Признавая тяжелое бремя заболевания, ВОЗ опубликовала первую глобальную дорожную карту по менингиту, одобренную ассамблеей ВОЗ в 2020 году: «Глобальная дорожная карта по достижению целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 года», целью которой является устранение основных причин бактериального менингита: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В (GBS)) [50].

Одним из основных средств для снижения заболеваемости и смертности от менингита и сдерживания роста антибиотикорезистентности признается вакцинация, несмотря на наблюдающийся для некоторых возбудителей реплейсмент. Разработка и обеспечение доступности вакцин с проведением эффективных профилактических мероприятий является одной из основных провозглашенных ВОЗ задач на пути следования дорожной карты.

Более 70% БГМ у детей в России вызывают возбудители, против которых на сегодняшний день существуют эффективные вакцины, следовательно, высока вероятность того, что добавление в НКПП вакцинации против гемофильной и менигококковой инфекции позволит если не полностью ликвидировать, то минимизировать число случаев БГМ у детей старше 1 месяца жизни.

Сложнее обстоит дело с неонатальными менингитами, однако постоянный эпидемиологический мониторинг, осуществляемый в отделениях новорожденных и неонатальных ОРИТ, соблюдение противоэпидемических мероприятий в стационарах, оказывающих помощь новорожденным, рациональное использование антибиотиков, безусловно будет способствовать снижению заболеваемости НМ и улучшению исходов в случае их развития.

Литература / References:

1. Collaborators G.B.D.M., Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2018. 17(12): 1061–1082.
2. Lukšić et al. Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children: assessment of the evidence. *Croat. Med. J. Dec* 2013; 54(6):510–8.
3. Ahmed A.S., Khan N.Z., Hussain M. et al. Follow-up of cases of *Haemophilus influenzae* type b meningitis to determine its long-term sequelae. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1 Suppl):S44–9.
4. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Иванова М.В. Особенности течения бактериальных гнойных менингитов с летальным исходом: ретроспективный анализ 125 случаев заболевания у детей. *Инфекционные болезни*. 2017. 15 (2):19–24. [Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Karev V.E., Ivanova M.V. Features of the course of bacterial purulent meningitis with a fatal outcome: a retrospective analysis of 125 cases in children. *Infektsionnye Bolezni Infectious Diseases*. 2017. 15(2):19–24. (in Russ)]
5. Hsu M.H., Hsu J.F., Kuo H.C., Lai M.Y., Chiang M.C., Lin Y.J., Huang H.R., Chu S.M., Tsai M.H. Neurological Complications in Young Infants With Acute Bacterial Meningitis. *Front Neurol*. 2018 Oct 24; 9:903. doi: 10.3389/fneur.2018.00903
6. Schiess N., Groce N.E., Dua T. The Impact and Burden of Neurological Sequelae Following Bacterial Meningitis: A Narrative Review. *Microorganisms* 2021; 9, 900. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050900>
7. Defeating meningitis by 2030: a global road map. DRAFT 8 April 2020 <https://www.who.int/immunization/research/development/DefeatingMeningitisRoadmap.pdf>
8. Brouwer M.C., van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Feb; 31(1): 78–84. doi: 10.1097/QCO.0000000000000417.
9. Costerus J.M. et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Feb; 30(1):135–141.
10. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2016 год. Информационно-аналитический обзор. Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами, 2017:36. [Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation 2016. Information and analytical review. Russian Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis, 2017: 36. (in Russ)]
11. Wall E., Cartwright K., Scarborough M., et al. High Mortality amongst Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis in Sub-Saharan Africa: An Analysis of 715 Cases from Malawi. *PLoS One*. 2013; 8(7):e69783
12. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений: Автореф. дисс. ... д.м.н. Санкт-Петербург, 2019. [Vilnits A.A. Purulent meningitis in children: clinical and pathogenetic, diagnostic, prognostic and therapeutic aspects of intracranial complications: Abstr. MD med. St. Petersburg, 2019. (in Russ)]
13. Милованова О.А., Мазанкова Л.Н. Моисеевская Д.А., Солдатова И.А. Неврологические осложнения и исходы бактериальных менингитов у детей. *Журнал неврологии и психиатрии*, 4, 2016; 2:4–11. [Milovanova O.A., Mazankova L.N. Moiseenkova D.A., Soldatova I.A. Neurological complications and outcomes of bacterial meningitis in children. *Zurnal Nevrologii i psikiatrii=Journal of Neurology*. 2016. 4; 2:4–11. (in Russ)]
14. Heath P.T., Okike I.O., Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? *Adv Exp Med Biol*. 2011; 719:11–24. doi: 10.1007/978-1-4614-0204-6_2. PMID: 22125031.
15. Furek J.S., Swann O., Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health*. 2011 Jun; 16(6):672–9. doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02750.x.
16. Ku L.C., Boggess K.A., Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015; 42(1):29–viii. doi:10.1016/j.clp.2014.10.004
17. Pelkonen T. et al. Aetiology of bacterial meningitis in infants aged. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 97:251–257.
18. Seale, A.C., et al., Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis*, 2017. 65(2): S200–S219.
19. Li S., Huang J., Chen Z., Guo D., Yao Z. and Ye X. Antibiotic Prevention for Maternal Group B Streptococcal Colonization on Neonatal GBS-Related Adverse Outcomes: A Meta-Analysis. *Front. Microbiol*. 2017; 8:374. doi: 10.3389/fmicb.2017.00374
20. Butler D.F., Myers A.L. Changing Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in Children. *Infect Dis Clin N Am*, 2018; 32:119–128.
21. Королева И.С., Королева М.А., Мельникова А.А. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2017; 6:63–68. [Koroleva I.S., Koroleva M.A., Melnikova A.A. Epidemiology of purulent bacterial meningitis during the period of vaccine prevention of pneumococcal and hemophilic infections in the Russian Federation. *Epidemiologia i infektsionnye bolezni=Epidemiology and infectious diseases*. 2017; 6:63–68. (in Russ)]
22. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017: 220. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2017: 220. (in Russ)]
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020: 299. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020:299. (in Russ)]
24. Мазанкова Л.Н., Гусева Г.Д., Солдатова И.А. Эпидемиологические и клинические особенности бактериальных гнойных менингитов у детей г. Москвы. *Детские инфекции*, 2018; 17(1): 5–11. [Mazankova L.N., Guseva G.D., Soldatova I.A. Epidemiological and clinical features of bacterial purulent meningitis in children of Moscow. *Detskie Infektsii=Children's Infections*, 2018; 17(1):5–11. (In Russ) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-5-11>]
25. Wahl, B., et al., Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*, 2018; 6(7):e744–e757.
26. Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И. и др. Гемофильная инфекция типа b. Заболеваемость и вакцинопрофи-

- лактика. БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17(2): 78–86.
[Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I. et al. Hemophilic infection type b. Morbidity and vaccine prevention. *БИО Препараты Профилактика Диагностика Лечение* = *BIO preparations. Prevention, diagnosis, treatment*. 2017; 17(2):78–86. (in Russ)]
27. Shinjoh M., Yamaguchi Y., Iwata S. Pediatric bacterial meningitis in Japan, 2013–2015 – 3–5 years after the wide use of Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae conjugated vaccines. *J Infect Chemother*, 2017; 23:427–438.
28. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. и др. Современные особенности гемофильных менингитов у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 5:50–54.
[Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. and other Modern features of hemophilic meningitis in children. *Epidemiologia i infektsionnye bolezni Aktualnye voprosy* = *Epidemiology And Infectious Diseases. Topical Issues* = *Epidemiology And Infectious Diseases. Topical issues*, 2016; 5:50–54. (in Russ)]
29. Kriz P., Wiewer H., Hall K., Rosenlund M., Budhia S., Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(10):1477–86.
30. Whittaker R. et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine*, 2017; 35: 2034–2041.
31. Miller et al Annual report ECDC 2017 Serogrup of invasive meningococcal disease in Europe during. *J.RArmy Med Corps*, 2017.
32. WHO collaborating Center For meningitis Map productions 2020
33. Королева М.А., Миронов К.О., Королева И.С. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2018; 3:16–23.
[Koroleva M.A., Mironov K.O., Koroleva I.S. Epidemiological features of the generalized form of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W in the world and in the Russian Federation. *Epidemiologia i Infektsionnye Bolezni Aktualnye Voprosy* = *Epidemiology And Infectious Diseases. Topical issues*, 2018; 3:16–23.]
34. Loenenbach A.D., van der Ende A., de Melker H.E., Sanders E.A.M., Knol M.J. The Clinical Picture and Severity of Invasive Meningococcal Disease Serogroup W Compared With Other Serogroups in the Netherlands, 2015–2018. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(10):2036–2044.
35. Маркова К.В., Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В. Менингококковая инфекция в современных условиях: клинические, микробиологические и профилактические аспекты. *Педиатр*. 2020; 11(3):81–92.
DOI: 10.17816/PED11381-92
[Markova K.V., Skripchenko N.V., Lobzin Yu.V. Meningococcal infection in modern conditions: clinical, microbiological and preventive aspects. *Pediatr = Pediatrician*. 2020; 11(3):81–92.
DOI: 10.17816 / PED11381-92 (in Russ)]
36. Shepard, C.W., Ortega-Sanchez, I.R., Scott, R.D., Rosenstein, N.E. 2005. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*; 115 (5): 1220–1232.
37. Профилактика менингококковой инфекции: Санитарно-эпидемиологические правила. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019:20.
[Prevention of meningococcal infection: Sanitary and epidemiological rules. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019:20. (in Russ)]
38. Savulescu C. et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet. online* March 27, 2017.
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30110-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30110-8)
39. Chong J., Caya C., Lévesque S., Quach C. Heteroresistant Vancomycin Intermediate Coagulase Negative Staphylococcus in the NICU: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 2016; 11(10): e0164136.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164136>
40. Gostev V., Leyn S., Kruglov A., Likholotova D., Kalinogorskaya O., Baykina M., Dmitrieva N., Grigorievskaya Z., Pripitnevich T., Lyubasovskaya L., Gordeev A., Sidorenko S. Global Expansion of Linezolid-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci. *Front. Microbiol.*, 2021; 12:661798.
doi: 10.3389/fmicb.2021.661798
41. Liu Y., Zhu M., Fu X. et al. *Escherichia coli* Causing Neonatal Meningitis During 2001–2020: A Study in Eastern China. *Int J Gen Med*. 2021 Jun 29; 14:3007–3016.
doi: 10.2147/IJGM.S317299.
42. Cillóniz C., Garcia-Vidal C., Ceccato A., Torres A. Antimicrobial Resistance Among *Streptococcus pneumoniae*: Antimicrobial Resistance in the 21st Century. 2018 Mar 7:13–38.
doi: 10.1007/978-3-319-78538-7_2.
43. Brandileone M.C., Almeida S.C.G., Bokermann S., et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. 2021 May 27;39(23):3207–3215.
doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.063.
44. Wang, C. Y., Chen, Y. H., Fang, C. et al. Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: A multicenter retrospective study in mainland China. *Medicine*, 2019; 98(24):e15942.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015942>
45. Regev-Yochay G., Reizenberg K., Katzir M., et al. Pneumococcal Meningitis in Adults after Introduction of PCV7 and PCV13, Israel, July 2009–June 2015. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24(7):1275–1284.
doi:10.3201/eid2407.170721
46. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. Антибиотики и Химиотерапия. 2015; 60(1–2):10–18.
[Kalinogorskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotic resistance and serotypic composition of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in St. Petersburg in 2010–2013. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015; 60(1–2): 10–18. (in Russ)]
47. Glimåker M., Johansson B., Halldorsdottir H. et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *BMJPLoS One*, 2014 Mar 25; 9(3):e91976.
48. Principi N., Esposito S. Bacterial meningitis: new treatment options to reduce the risk of brain damage. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2020; 21(1):97–105.
DOI: 10.1080/14656566.2019.1685497
49. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*, 2016; 22: S37–S62.
50. Достижение целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 г.: глобальная дорожная карта (<https://www.who.int/docs/default-source/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap-ru.pdf>, по состоянию на 12 ноября 2020 г.).
[Achieving the 2030 Meningitis Targets: A Global Roadmap (<https://www.who.int/docs/default-source/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap-en.pdf>, accessed 12 November 2020 G.). (in Russ)]

Статья поступила 12.11.21

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

Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы

(К 30-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)

Л. Г. Горячева^{1,2}, Н. Д. Венцловайте¹, В. А. Грешнякова¹

¹ ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней

Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация,

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Проблема вирусных гепатитов (ВГ) на сегодняшний день остро стоит перед мировой системой здравоохранения. Наряду с пандемией COVID-19, пандемия ВГ уносит до 1,5 млн жизней ежегодно. С 2016 года в РФ начата реализация программы ВОЗ, направленной на борьбу с ВГ. Одна из первых ступеней на пути глобальной элиминации — избавление от вируса в так называемых малых группах, среди которых микроэлиминация в детской популяции является одним из перспективных направлений. Обзор посвящен актуальному состоянию проблемы ВГ у детей в РФ на сегодняшний день. Успехи вакцинопрофилактики (против вирусных гепатитов А и В) позволили достичь результатов в виде значительного снижения заболеваемости детей, минимизации риска перинатального инфицирования. Однако в последние годы отмечается прогрессивный спад охвата населения вакцинацией. Главным образом, это связано с ростом популярности антивакцинальных лобби, снижением осведомленности пациентов и медработников о необходимости своевременной вакцинации, а также введением ограничительных мер по профилактике новой коронавирусной инфекции. Появление мутантных, «вакциноускользающих» штаммов, резистентных также и к доступным противовирусным препаратам является еще одной серьезной проблемой на пути ликвидации вирусного ВГВ. В области лечения детей с ВГВ возможности крайне ограничены, доступны только 2 препарата, один из которых (тенофовир алафенамид) — лишь с 12 лет. Регистрация препаратов прямого противовирусного действия для лечения подростков с хроническим гепатитом С позволила приблизить реализацию цели микроэлиминации вируса у детей. Однако высокая стоимость лекарств ставит перед государством задачу необходимости внедрения долгосрочных льготных программ для обеспечения доступности лечения. Кроме того, на данный момент, лечение детей младшего возраста в нашей стране остается перспективой будущего.

Таким образом, несмотря на значительные успехи в отношении стратегии элиминации вирусных гепатитов, ряд проблем остается актуальным и доставляет значительные трудности в достижении глобальной цели.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, микроэлиминация, вакцинопрофилактика, перинатальное инфицирование, препараты прямого противовирусного действия

Viral hepatitis in children: state and prospects for solving the problem

L. G. Goriacheva^{1,2}, N. D. Ventslovayte¹, V. A. Greshnyakova¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases

under the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Paediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

The problem of viral hepatitis (VH) today is an acute problem for the world healthcare system. Along with the COVID-19 pandemic, the VH pandemic claims up to 1.5 million lives annually. Since 2016, the Russian Federation has launched a WHO program aimed at combating VH. One of the first steps on the path of global elimination is getting rid of the virus in the small groups, among which micro-elimination in the child population is one of the promising areas.

This review is devoted to the current state of the problem of VH in children in the Russian Federation today. The success of vaccine prevention (against viral hepatitis A and B) made it possible to achieve results in the form of a significant decrease in the incidence of children, minimizing the risk of perinatal infection. However, in recent years, there has been a progressive decline in vaccination coverage. This is mainly due to the growing popularity of anti-vaccination lobbies, a decrease in the awareness of patients and health workers about the need for timely vaccination, as well as the introduction of restrictive measures to prevent a new coronavirus infection. The emergence of mutant, "vaccine-eluting" strains, which are also resistant to available antiviral drugs, is another serious problem on the way to eliminating viral HBV. In the field of treating children with HBV, the possibilities are extremely limited, only 2 drugs are available, one of which (tenofovir alafenamide) is available only from the age of 12. Registration of direct antiviral drugs for the treatment of adolescents with chronic hepatitis C has made it possible to bring closer the goal of microelimination of the virus in children. However, the high cost of drugs poses a challenge for the state to introduce long-term benefit programs to ensure the availability of treatment. In addition, at the moment, the treatment of young children in our country remains a prospect for the future.

Thus, despite significant advances in the strategy for the elimination of viral hepatitis, a number of problems remain relevant and present significant difficulties in achieving the global goal.

Keywords: viral hepatitis A, viral hepatitis B, viral hepatitis C, micro-elimination, vaccine prophylaxis, perinatal infection, direct antiviral drugs

Для цитирования: Горячева Л.Г., Н.Д. Венцловайте, В.А. Грешнякова. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы. Детские инфекции. 2021; 20(4):35-41. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41

For citation: Goriacheva L.G., N.D. Ventslovayte, V.A. Greshnyakova. Viral hepatitis in children: state and prospects for solving the problem. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(4):35-41. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41

Информация об авторах:

Горячева Лариса Георгиевна (L. Goriacheva, MD, leading researcher), д.м.н., проф. кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБУ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; goriacheva@list.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7890-733X>

Венцловайте Наталья Дмитриевна (N. Ventslovayte, Junior Researcher), младший научный сотрудник, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; ventslovayte.nd@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9793-8358>

Грешнякова Вера Александровна (V. Greshnyakova, Ph.D, Researcher), к.м.н., научный сотрудник отдела вирусных гепатитов, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, РФ; veramamayeva@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-4509-5352>

Проблема вирусных гепатитов (ВГ) остро стоит перед мировой системой здравоохранения [1]. Новая коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV2 в 2020 году была объявлена пандемией, гло-

бальной угрозой жизни и здоровью людей. По данным института Дж. Хопкинса, за первый год эпидемии смертность от COVID-19 достигла 2-х млн человек, в связи с чем основные силы здравоохранения были направлены

на борьбу с этой новой инфекцией. Однако не стоит забывать, что ВГ ежегодно на протяжении десятилетий уносят жизни 1,5 млн человек и являются одной из основных причин смертности в мире. Из этого числа примерно 47% случаев смерти вызвано вирусом гепатита В, 48% — вирусом гепатита С, а остальные — вирусами гепатита А и гепатита Е [1, 2].

В 2016 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту» с целью ликвидировать ВГ как угрозу для здоровья населения к 2030 году. Она включает в себя снижение заболеваемости на 90%, снижение показателей смертности от ВГ на 60% [2]. Для осуществления глобальной программы по достижению элиминации вируса, было рекомендовано начать ликвидацию инфекции с отдельных популяционных групп, так называемую программу «микроэлиминации». Одной из таких целевых групп были обозначены пациенты детского возраста [2, 3].

С момента принятия стратегии Российская Федерация (РФ) добилась значимых успехов в реализации глобальной цели: отдельные регионы ввели обязательную вакцинацию против вирусного гепатита А (ВГА), повсеместно проводится вакцинация по эпидемическим показаниям, а также вакцинация групп риска; была внедрена стратегия профилактики перинатальной передачи вирусного гепатита В (ВГВ) от матери ребенку, важнейшая роль в которой также отводится вакцинации (всеобщей и своевременной), были зарегистрированы новые препараты прямого противовирусного действия для лечения вирусных гепатитов В и С (ВГС) у детей в возрасте старше 12 лет, разработаны программы региональных льгот, сделавшие применение этих дорогостоящих препаратов доступным. Однако многие задачи по-прежнему остаются нерешенными. По данным Н. Razavi, РФ находится в числе стран, которым не удастся достигнуть конечной точки поставленной глобальной цели к 2030 году [4]. Кроме того, пандемия COVID-19 создает дополнительные сложности в реализации обозначенных планов.

Вирусный гепатит А: угасающая инфекция?

Заболеваемость вирусным гепатитом А (ВГА) с начала XX века снизилась в логарифмической прогрессии в связи с внедрением эффективных методов дезинфекции источников водоснабжения. Однако и сегодня, в том числе и на территории нашей страны, остаются регионы с недостаточно благоприятной эпидемической обстановкой, где до сих пор регистрируются вспышки ВГА [5]. В 2013–2015 гг. зарегистрировано 49 эпидемических очагов с общим числом пострадавших 1468 человек. За указанный период зарегистрировано 6 крупных вспышек, с общим числом заболевших 606 человек, из них 269 — дети [5, 6].

В 40 странах мира применяется специфическая профилактика гепатита А, 20 стран включили вакцину против ВГА в национальные календари профилактических прививок (НКПП), что позволило достичь потрясающих результатов в снижении заболеваемости [7, 8, 9]. В нашей стране на данный момент вакцинопрофилактика против ВГА не является обязательной, проводится по эпидемическим показаниям, либо по желанию пациента, в

связи с чем уровень коллективного иммунитета остается на низком уровне [10].

Ввиду снижения напряженности иммунитета среди населения, по результатам статистики отмечено смещение заболеваемости в более старшие возрастные группы. Так, в 2020 году отмечалось 2768 случаев заболевания и только в 787 случаях заболевшими были дети до 14 лет [5]. Взрослые, в отличие от детей, болеют тяжелее и длительнее, чаще требуют госпитализации. Более того, по данным зарубежных источников, важную роль в передаче инфекции стал занимать также половой путь. Основная масса заболевших европейцев — лица с нетрадиционной ориентацией [11, 12].

Эта безобидная, на первый взгляд инфекция может служить причиной развития серьезных состояний, вплоть до развития печеночной недостаточности. Особенно уязвимой является когорта больных, имеющих сопутствующие заболевания, связанные с поражением печени. К сожалению, нередки случаи запуска аутоиммунных реакций после перенесенного острого гепатита — развитие аутоиммунных гепатитов, апластической анемии и других патологий [13, 14].

Введение обязательной всеобщей вакцинации может значительно снизить заболеваемость, предотвратить развитие связанных с ним осложнений. Наглядным примером успешной борьбы с гепатитом А путем вакцинации является Республика Тыва. С 2013 года вакцинация против данного гепатита внесена здесь в календарь профилактических прививок. В плановом порядке в возрасте 20 месяцев дети получают одну дозу вакцины. К 2018 г. охват вакцинацией среди детей составил 76,1%, всего привито 144 716 детей. Результатом явилось колоссальное снижение заболеваемости в рекордно короткие сроки, с 141,9 на 100 тыс. населения в 2011 году до 0,69 на 100 тыс. нас в 2015 [15].

Вирусный гепатит В: управляемая инфекция?

Согласно данным, опубликованным ВОЗ в 2021 году, около 296 млн людей в мире инфицированы вирусом гепатита В, что ориентировочно составляет 3,8% населения земного шара [16]. Ежегодно в мире заражаются до 1,5–2 млн человек, умирают около 800 тыс. человек [17]. При этом, о наличии инфекции знают лишь 10% инфицированных людей, большинство же не имея информации о своей заразности, представляют собой большую эпидемиологическую угрозу, будучи «скрытым» резервуаром инфекции [16, 17].

Инфицирование детей чаще всего происходит перинатальным путем [18, 19, 20]. Наибольший риск передачи инфекции реализуется среди HBe-положительных матерей, имеющих высокую вирусную нагрузку и степень биохимической активности [21]. Дети старшего возраста в основном заражаются путем медицинских и немедицинских манипуляций, сопровождающихся повреждением кожи и слизистых оболочек. Заражение HBV при переливании инфицированной крови и ее компонентов, проведении инструментальных обследований в медицинских учреждениях возможно, но оно регистрируется сегодня крайне редко [2, 17, 18, 22]. Частота хронизации инфекции во многом зависит от возраста заражения: в

случае инфицирования в грудном возрасте вероятность достигает 90%, в возрасте до 6 лет — 60–40% [18, 23].

Важнейшим событием в борьбе с ВГВ явилась разработка вакцины в 1987 году. Начиная с 90-х гг XX века вакцина была введена в широкую практику и доказала свою эффективность в 98–100% случаев [18]. С момента начала вакцинации и до 2019 года доля детей младше 5 лет, которые становились хроническими больными ВГВ, снизилась с 5% до 0,8% [19, 20]. Вакцинация против ВГВ детей при всех стандартных схемах иммунизации в рамках НКПП является эффективной. Полная серия прививок индуцирует защитные уровни антител у более чем 95% вакцинированных. Число незащищенных через 5 лет после комплексной вакцинации составляет 5,2%, однако с увеличением времени до 7–10 лет, число незащищенных увеличивается до 15,5%, что ставит вопрос о необходимости введения дополнительной бустерной дозы [19, 20]. По результатам одного показательного многоцентрового исследования, проведенного в США, 986 медицинских работников, родившихся в 1991 г. и получивших полный курс вакцинации против ВГВ в возрасте до 7 мес. в 51% имели уровни HBsAg ниже защитных (менее 10 мМЕ/мл) [24].

Несмотря на столь значительные успехи в снижении заболеваемости, в РФ, как и в странах Европы, США, получило активное распространение движение «антипрививочников». Как результат «антивакцинального лобби», охват вакцинацией детей в СЗФО в два (и более) раза ниже средних показателей по стране. Так, в 2017 г. в группе детей до 1 года охват вакцинацией на территории СЗФО составил 49,6%, с вариацией от 33,1% в Ненецком Автономном Округе (НАО) до 60,8% в Ленинградской области. Более обнадеживающими представляются данные по детям более старшего возраста — охват прививками детей в возрасте 1 год — 1 год 11 месяцев 29 дней в СЗФО и на его субъектах составлял более 95,0%, за исключением НАО — 93,9% [25]. Данная ситуация демонстрирует недостаточную осведомленность и понимание в отношении необходимости своевременной (в первые сутки жизни) вакцинации от ВГВ.

Помимо обязательной вакцинации, начиная с первых часов жизни, важнейшей стратегией борьбы с передачей инфекции от матери ребенку является введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) против ВГВ (HBVIG) в течение 24 часов после рождения. Применение иммуноглобулина может снизить риск передачи вируса от инфицированной матери менее чем до 5% [25, 26]. Однако у 2–10% детей, рожденных от HBeAg-позитивных матерей или имеющих высокий уровень вирусемии, возможен вертикальный путь заражения HBV, несмотря на вакцинацию и введение ВВИГ, что вероятно обусловлено трансплацентарной передачей инфекции, недостаточной эффективностью вакцины или иммунного ответа [25]. Стоит отметить, что на сегодняшний день в РФ приостановлено производство ВВИГ, а протоколы введения новорожденным не включают введение иммуноглобулинов детям из групп риска.

Для снижения риска перинатального заражения, разработаны стратегии ведения беременных с ХГВ, включающие серологический и вирусологический монито-

ринг, а также применение у HBeAg(+) матерей с высоким уровнем вирусемии аналогов нуклеозидов (ламивудина, телбивудина, тенофовира) во время 3-го триместра беременности [19, 27, 28].

Еще одной острой проблемой на пути к элиминации ВГВ является возникновение мутаций в α-детерминанте HBsAg, что приводит к дополнительным сложностям диагностики, а также к ускользанию вируса от вакцин [29, 30, 31].

Мутантные «вакцинускользающие» штаммы вируса — одна из основных причин заболеваемости ВГВ в группе привитых детей [29, 30, 31]. По данным Асатрян М.Н. с соавт., мутант G145R станет повсеместно распространенным к 2060 году [31]. На сегодняшний день идет активная разработка вакцин против «ускользающих» штаммов вируса, в частности в 3-ей фазе клинических исследований находятся две вакцины, доказавшие свою иммуногенность как против нативного HBsAg дикого типа, так и против нативного мутанта G145R.

Лечение ХГВ является еще одной неразрешенной до конца проблемой, в частности у детей. Возможность внепеченочной репликации вируса (в клетках крови, костного мозга, селезенки, лимфоузлов) позволяет вирусу ускользать от иммунного надзора, способность вируса интегрировать свой генетический материал в геном, а также длительно сохраняться в ядре в виде ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) благоприятствует персистенции вируса и его недостижимости для лекарственных препаратов. Все это создает большие сложности для терапии ВГВ-инфекции, в большинстве случаев добиться полной элиминации вируса из организма удается лишь в редких случаях, чаще всего пациенты получают лечение пожизненно. Кроме того, описаны мутации в различных областях генома HBV, приводящие к образованию вирусов, резистентных к терапии (precore-мутант, YMDD-мутант). Таким образом, возможности противовирусной терапии на сегодняшний день весьма ограничены, в случае ВГВ-инфекции как нельзя уместно подходит правило: «Болезнь легче предотвратить, чем лечить», закономерно, что в современных стратегиях по элиминации ВГВ основной упор акцентируется именно на тактике профилактики [22, 32, 33, 34].

Доступные для лечения ХГВ противовирусные препараты (аналоги нуклеозидов) позволяют достичь элиминации HBsAg и сероконверсии по HBs лишь у 1–6% детей. Кроме того, в РФ из препаратов, применяемых для лечения ХГВ, у детей одобрены препараты ИФН (ИФН-альфа-2b (парентеральные формы — с 1 года, ректальные — с рождения),), Пег-ИФН-альфа-2a (с 3х лет), тенофовира алафенамид (с 12 лет), тенофовира дизопроксила фумарат (с 12 лет). У детей с ко-инфекцией ВГВ + ВИЧ с 3-х лет может быть использован ламивудин. Таким образом, варианты терапии детей, в частности до 12 лет весьма скудные. Возможность применения интерферонов в ряде случаев позволяет добиться элиминации HBsAg, однако терапия с использованием данной группы препаратов ассоциирована со значительным числом нежелательных явлений, а также инвазивным путем введения [18, 35].

Долгосрочное применение препарата тенофовир алафеномид (ТАФ) с высоким барьером резистентности является предпочтительным в качестве монотерапии ХГВ.

В отличие от других нуклеозидных аналогов, ТАФ обладает лучшим профилем безопасности в отношении костной системы и нарушения функции почек [22].

Для детей, в отличие от взрослых, рекомендаций относительно оптимальных сроков и показаний к терапии немного. По данным ESPGHAN, AASLD, APASL, основными рекомендациями к началу терапии независимо от возраста являются: наличие цирроза печени, наличие активного гепатита HBeAg(+) или (-) с повышением уровня аланинаминотрансферазы и ДНК, гистологическими признаками воспаления [36, 37, 38].

Вирусный гепатит С: преграды на пути к элиминации вируса

Вирусный гепатит С является основной причиной хронического поражения печени. По оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим гепатитом С страдает 58 миллионов человек. В 2019 году 290 тыс человек умерло в связи с осложнениями хронической инфекции. В детской популяции (от 1 года до 15 лет) насчитывается около 11 млн инфицированных, из них у 6 млн определяется репликация вируса [39, 40, 41, 42]. Однако, данные разнятся в связи с отсутствием в некоторых странах достоверной статистики в отношении инфицированных детей [39]. По данным CDC, Россия занимает 5 место по заболеваемости ХГС среди детей (после Пакистана, Египта, Нигерии и Китая) [41].

За последнее десятилетие заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) в РФ снизилась в 1,3 раза и составила в 2019 г. — 30,9 сл. на 100 тыс. населения [40]. Наблюдается значительное снижение заболеваемости острым гепатитом С как у взрослых, так и у детей: заболеваемость в возрасте до 17 лет снизилась с 2010 по 2019 гг. в 6 раз (с 0,6 до 0,1 на 100 тыс. детей), а заболеваемость ХГС — в 2,2 раза (с 2,8 до 1,3 на 100 тыс. детей) [39, 40]. Согласно экспертным оценкам, в РФ проживает более 4 тысяч детей с ХГС [42].

Как и при ВГВ, основным механизмом передачи инфекции у детей является перинатальная трансмиссия. Частота передачи составляет 5% среди ВГС-инфицированных матерей, при наличии у матери ко-инфекции ВГС + ВИЧ возрастает в 2 раза (10,8%). У 75–80% детей инфекция переходит в хроническое течение. Вероятность спонтанной элиминации составляет около 18–20% (данные ДНКЦИБ), и, как правило, происходит в грудном и раннем возрасте (до 3-х лет) [34, 39, 42].

ХГС у детей характеризуется малосимптомным течением с медленным прогрессированием заболевания. Однако, у трети этих пациентов по достижению взрослого возраста формируются жизнеугрожающие осложнения. Гистологическое течение заболевания непредсказуемо, несмотря на то что большинство детей до достижения взрослого возраста не имеют признаков выраженного фиброза, описаны случаи развития декомпенсированного цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы у детей до 3-х лет [43–46]. Как правило, прогрессирующий фиброз развивается у детей в случае наличия у них коморбидной патологии (гематологических заболеваний, ожирения, онкопатологии, ко-инфекции ВГС + ВИЧ, ВГС + ВГВ и др. [47, 498. На 20-й Международной конференции по СПИДу (Мельбурн, июль 2014 г.)

были представлены результаты транзитной эластографии, по результатам которой среди 54 детей с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ 17 (39%) имели фиброз печени 2 степени по METAVIR и более ($> 7,3$ кПа), из них у 8 детей (19%) выявлен выраженный фиброз или цирроз печени [49. По результатам британского исследования, к 33 годам цирроз печени имеет треть пациентов, инфицированных в детстве, независимо от пути инфицирования [50].

Особая роль отведена социальным аспектам проблемы ХГС. Rodrigue J. с коллегами провели исследование, в котором оценили качество жизни детей с ХГС и их родителей. Пациенты подросткового возраста в большинстве случаев не высказывали серьезной обеспокоенности по поводу своего заболевания и не замечали значительных изменений в состоянии своего здоровья. Напротив, их родители (до 73%), были крайне обеспокоены здоровьем своего ребенка, переживания связаны с вероятностью развития конечных стадий болезни в молодом возрасте, кроме того, матери, передавшие инфекцию ребенку, испытывали выраженное чувство вины перед ним [51]. В связи с этими факторами, матери с большей вероятностью полагали, что здоровье их детей было плохим и, вероятно, ухудшится в ближайшее время. По результатам другого исследования, проведенного Nydegger и др., выявлено, что физические и когнитивные способности были значительно ниже у инфицированных пациентов в сравнении с детьми без ВГС [52].

Еще одной социально-эпидемиологической проблемой является распространение вирусного гепатита, связанное с началом половой жизни в подростковом возрасте. Рост сексуальной активности молодых людей зачастую сопровождается недостаточной осведомленностью о методах контрацепции и профилактики инфекций, передающихся половым путем, в том числе ХГС, что способствует распространению вируса в популяции [53, 54].

Одним из наиболее значимых клинических достижений последнего десятилетия стало внедрение препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) в схемы терапии хронического вирусного гепатита С. До 2019 года в РФ лечение ХГС ограничивалось применением препаратов интерферона. Терапия препаратами данной группы имеет ряд существенных недостатков: низкая эффективность (у детей с генотипом 1 ВГС после 48 недель лечения частота УВО составляет от 30% до 50%, а для генотипов 2 и 3 — 80% после 24 недель ПВТ) и плохая переносимость, в т.ч. с развитием серьезных нежелательных явлений (длительно сохраняющаяся фебрильная лихорадка, снижение массы тела более 10%, цитопения, алоpecia, невротические нарушения, провокация аутоиммунных реакций и т.д.) [55–58].

Внедрение ПППД в педиатрическую практику привело к пересмотру тактики терапии ХГС. На сегодняшний день для детей в РФ доступны следующие схемы ПВТ: 1) ПегИФН + рибавирин (для детей с 3-х лет, имеющих 2 и 3 генотип вируса — курс 24 нед., 1 и 4 генотип — 48 нед.); 2) софосбувир + рибавирин (с 12 лет, при 2 генотипе — курс 12 нед, 3 генотипе — 24 нед.); 3) глекапревир/пибрентасвир (с 12 лет, все генотипы — курс 8 нед), 4) софосбувир/велпатасвир (с 12 лет, все генотипы — курс 12 нед), 5) с 12 лет софосбувир + ледипас-

вир (+ рибавирин) (с 12 лет для 1, 4, 5 и 6 генотипов — курс 12 или 24 недели).

Анализ эффективности противовирусной терапии (ПВТ) у взрослых с ХГС показал, что исход лечения намного лучше у пациентов без цирроза, в сравнении с пациентами, имеющими признаки прогрессирующего фиброза печени [56]. Таким образом, лечение ХГС рационально начинать в максимально ранние сроки. ВОЗ рекомендует проводить лечение всем лицам старше 12 лет с диагнозом ХГС вне зависимости от стадии заболевания. Для детей младшего возраста с хроническим гепатитом С рекомендуется отсрочить лечение до достижения 12 лет, отказаться от терапии препаратами интерферонов ряда в связи с плохой переносимостью и недостаточной эффективностью по сравнению с ПППД. В РФ пока такое решение не сформулировано, ИФН-содержащие схемы могут применяться для лечения детей младше 12 лет с высокой степенью цитолитической и гистологической активности.

По данным 2020 года, под наблюдением в 268 медицинских организациях находились 2160 детей с хроническим гепатитом С в возрасте от 0 до 17 лет. Количество детей в возрастной группе от 12 до 17 лет включительно составило 42,9%, из них противовирусную терапию получил 141 (8,8%) ребенок. ПППД применялись у 120 детей (85,1%) [42].

В отличие от вирусного гепатита В, вакцина против ВГС на сегодняшний день не создана, но работы над ней продолжают. Однако разработаны препараты с высоким профилем эффективности и безопасности, позволяющие полностью элиминировать вирус. По данным ДНКЦИБ, где было пролечено 67 детей подросткового возраста ПППД, новые схемы показали свою эффективность в 100% случаев, при этом ни у одного ребенка не наблюдалось серьезных нежелательных явлений [58].

Наиболее полный охват терапией пациентов с ХГС — одна из главных задач ВОЗ на пути к элиминации вирусного гепатита С [2]. Несмотря на очевидные преимущества ПППД, для многих стран эти схемы остаются малодоступными ввиду высокой стоимости препаратов. На сегодняшний день в РФ существуют региональные программы, обеспечивающие доступность терапии для детей с 12 лет. Для реализации элиминации вируса в детской популяции необходимо утверждение долгосрочной государственной программы лечения вирусных гепатитов в РФ, а также внедрение ПППД для младших возрастных групп согласно результатам проведенных клинических исследований.

Немаловажной является проблема недостаточной регистрации ВГС у детей, что значительно снижает достоверность статистики, затрудняет оценку масштаба проблемы, препятствует элиминации вируса в детской популяции. Заниженный процент детей, инфицированных ХГС, связан с нежеланием родителей раскрывать диагноз ни медицинским работникам, ни своим детям. Низкая осведомленность о возможностях терапии, исходах заболевания, наряду с социальными предрасудками, является еще одним препятствием на пути к избавлению от ВГС.

Заключение

Таким образом, успехи вакцинации и прочие стратегии профилактики, разработка и регистрация препаратов прямого противовирусного действия для пациентов детского возраста открывают перспективы элиминации вирусных гепатитов в будущем. Однако на сегодняшний день существует ряд нерешенных задач, препятствующих достижению глобальной цели.

Вакцинация против гепатита А, значительно снизившая заболеваемость в странах, включивших ее в НКПП, не имеет желаемого эффекта при селективном методе вакцинации. Низкий коллективный иммунитет способствует сдвигу заболеваемости в более старшие возрастные группы. Обязательная всеобщая вакцинация против вирусного гепатита В на практике проводится не всем и не всегда. Популярность антивакцинальных лобби, низкая осведомленность населения о вирусных гепатитах и возможностях их профилактики, ложные медицинские отводы, появление «вакцинускользающих» штаммов поддерживают заболеваемость на достаточно высоком уровне. Дети из групп риска не всегда могут получить ВВИГ в первые часы жизни ввиду его отсутствия.

Вакцина против ВГС на данный момент не разработана, однако изобретение ПППД позволило добиться высочайшей эффективности в элиминации вируса. С 2019 года эти препараты стали доступны для детей подросткового возраста, однако для детей младшего возраста они еще не зарегистрированы, выжидательная тактика ВОЗ в РФ используется не всегда: в случае высокой цитолитической и/или гистологической активности применяют препараты ИФН, обладающие низким профилем эффективности и высокой частотой развития нежелательных явлений. С другой стороны, препараты нового поколения являются весьма дорогостоящими, микроэлиминация ВГС в группе пациентов детского возраста будет возможна лишь в случае долгосрочной поддержки льготных программ государством.

Препараты, применяемые для лечения ХГВ, как правило, не способны навсегда элиминировать вирус, кроме того, список препаратов, доступных для детей крайне скуден, что ставит перед врачами сложную задачу, в частности, при необходимости назначения терапии в раннем и грудном возрасте.

Стоит отметить, что перечисленные задачи требуются осуществить на фоне пандемии COVID-19, значительно осложняющей получение качественной медицинской помощи во всех сферах здравоохранения. При наиболее неблагоприятном развитии событий существует угроза значимых сбоев своевременной вакцинации детей против ВГВ, роста числа инфицированных младенцев, задержки проведения диспансерного наблюдения, отсрочки старта противовирусной терапии и т.д. Эти препятствия могут значимым образом отодвинуть достижение победы над ВГ в мире.

Литература /References:

1. <https://www.who.int/ru/health-topics/hepatitis#> (accessed: 06.11.2021)
2. WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsession->

- id=FF5103B3A020FB916E39B093B897931F?sequence=1 (accessed: 06.11.2021)
3. Lazatus J.V. et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations Semin. Liver Dis. 2018 Aug; 38(3):181–192
4. Razavi, Homie; Gonzalez, Yuri Sanchez; Yuen, Cammy; Cornberg, Markus (2019). Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver International*, liv.14324 . doi:10.1111/liv.14324
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021: 256.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021:256. (in Russ)]
6. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10 выпуск. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016:152.
[Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 10th issue. Ed. V.I. Pokrovsky, A.A. Totolyan. SPb: FBUN NIIEM named after Pasteur, 2016:152. (in Russ)]
7. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/> (accessed: 06.11.2021)
8. <https://patient.info/doctor/immunisation-schedule-uk> (accessed: 06.11.2021)
9. <https://1796web.com/pdfs/Impfkalender2021.pdf> (accessed: 06.11.2021)
10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2825-10 «Профилактика вирусного гепатита А» (rospotrebnadzor.ru) [Sanitary and Epidemiological Rules SP 3.1.2825-10 «Prevention of viral hepatitis A» (rospotrebnadzor.ru) (in Russ)]
11. Ndumbi P., Freidl G.S., Williams C.J., et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill*. 2018; 23 pii: 1700641.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – third update, 28 June 2017. Stockholm: ECDC; 2017.
13. Kosterina A.V., Kunst M.A., Gatina R.R., Marchenkova A.N., Akhmadeev A.R. Two cases of hepatitis-associated aplastic anemia. *Practical Medicine*. 2019. 17(6 (part 1): 81–83.
14. Пономарева М.А., Горячева Л.Г., Э.Г. Бойченко [и др.] Вирусный гепатит А с развитием апластической анемии у ребенка 5 лет (клиническое наблюдение). Журнал инфектологии. 2010. 2(4):30–34.
[Ponomareva M.A., Goryacheva L.G., E.G. Boychenko [and others]. Viral hepatitis A with the development of aplastic anemia in a 5-year-old child (clinical observation). *Journal of Infectology*. 2010. 2(4):30–34. (in Russ)]
15. Даргын О.К. Результаты массовой вакцинации детей против вирусного гепатита А в республике Тыва. Журнал инфектологии. 2019; 11(1–S1): 46–47.
[Dargyn O.K. Results of mass vaccination of children against viral hepatitis A in the Republic of Tyva. *Journal of Infectology*. 2019; 11 (1-S1): 46–47. (in Russ)]
16. Technical Report. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. 2021. № June. 1–96 p.
17. World Health Organization. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource]. 2020. № July. P. 1–8.
URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>. (accessed: 19.06.2021)
18. Волюнец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. 65(4): 47–60.
[Volynets G.V., Panfilova V.N. Chronic viral hepatitis B in children and adolescents: a modern view of the problem. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020. 65(4):47–60. (in Russ)]
19. Шилова И.В. и др. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения. 2019. 21(3):403–409.
[Shilova I.V. and others. Successes and problems of prevention of hepatitis B in children. *Novyye puti resheniya*. 2019. 21(3):403–409. (in Russ)]
20. Talla C. et al. Hepatitis B infection and risk factors among pregnant women and their male partners in the Baby Shower Programme in Nigeria: a cross-sectional study. *Trop. Med. Int. Heal.* Blackwell Publishing Ltd, 2021. 26(3): 316–326.
21. Ip H.M.H. et al. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. *Lancet*. 1989. 333(8635): 406–410.
22. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection | Elsevier Enhanced Reader [Electronic resource].
URL:<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016882781730185X?to-ken=996B34855DDD70609EE7ADCF455D71735A969FF633F937EFF23051F7A4C119D59EE8800F7057DC95F9265AE3DF0D13FC&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210617135011> (accessed: 17.06.2021).
23. Seeger C., Mason W.S. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. Academic Press Inc., 2015. 479–480:672–686.
24. Ritscher A.M., Le Clair-Netzel M., Friedlander N.J., Howard Stewart D.N., Wagner M., Kalscheur N., Caldera F., Hayney M.S. Cross-sectional study of hepatitis B antibody status in health care workers immunized as children at an academic medical center in Wisconsin. *Vaccine*. 2020 Feb 11; 38(7):1597–1600.
doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.036.
25. Indolfi G, et. al Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun; 4(6):466–476.
doi: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1. Epub 2019 Apr 11.
Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 5(5):e4. PMID: 30982722
26. Горячева Л.Г., Харит С.М., Рогозина Н.В. [и др.]. Перинатальная HBV – инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019:32.
[Goryacheva L.G., Kharit S.M., Rogozina N.V. [and etc.]. Perinatal HBV infection: diagnosis, treatment and prevention. St.Pb.: St. Petersburg State Pediatric Medical University «of the Ministry of Health of the Russian Federation», 2019:32. (in Russ)]
27. Lin X. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of CHB virus in Chinese population. *Pediatr inf dis J*. 2014. 33(9): 897–903.
28. Cao L.-H. et al. Effect of hepatitis B vaccination in hepatitis B surface antibody-negative pregnant mothers on the vertical transmission of hepatitis B virus from father to infant. *Exp. Ther. Med*. 2015. 10(1): 279–284.
29. Liu J. et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: A community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010. 139(2):474–482.
30. Shi W., Zhang Z., Ling C., Zheng W., Zhu C., Carr M.J., Higgins D.G. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infect Genet Evol*. 2013 Jun; 16:355–61. doi: 10.1016/j.meegid.2013.03.021. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23538336
31. Asatryan M.N., Salman E.R., Kilikovskiy V.V., Kiselev K.V., Sipacheva N.B., Semenenko T.A. Study of the processes of distribution of mutant variants of «vaccinal escape» of the hepatitis B virus by means of a computer epidemiological model. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnie problem*; 2013; 6:34 – 38. (in Russ)
32. Trépo C., Chan H.L.Y., Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. Lancet Publishing Group, 2014. 384(9959): 2053–2063.
33. Lucifora J., Protzer U. Attacking hepatitis B virus cccDNA – The holy grail to hepatitis B cure. *J. Hepatol*. European Association for the Study of the Liver, 2016. 64(1): S41–S48.

34. Венцловайтэ Н.Д., Горячева Л.Г., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А., Шилова И.В. Вирусный гепатит С у детей: ретроспективный анализ и перспективы на будущее. Клиническая инфектология и паразитология. 2021; 10(2). [Ventslovaite N.D., Goryacheva L.G., Greshnyakova V.A., Efremova N.A., Shilova I.V. Viral hepatitis C in children: a retrospective analysis and prospects for the future. *Clinical Infectology and Parasitology*, 2021; 10(2). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.2.027> (in Russ)]
35. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S., Socha P., Vajro P., Lacaille F. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013; 59(4): 814–829. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.016
36. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018; 67:1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800
37. Sarin S.K., Kumar M., Lau G.K., Abbas Z., Chan H.L., Chen C.J. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology*, 2016; 10(1):1–98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4
38. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
39. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020: 299. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020:299. (in Russ)]
40. Отчет референс центра по мониторингу за вирусными гепатитами в РФ «Особенности эпидемиологии вирусного гепатита С у детей и подростков до 17 лет в Российской Федерации» Москва, Янв. 2019. [Report of the reference center for monitoring viral hepatitis in the Russian Federation «Peculiarities of the epidemiology of viral hepatitis C in children and adolescents under 17 years of age in the Russian Federation» Moscow, Jan 2019. (in Russ)]
41. Lee CK, Jonas MM. Hepatitis C: Issues in Children. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44(4):901–909. doi:10.1016/j.gtc.2015.07.011
42. Фомичева А.А., Мамонтова Н.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В., Уртиков А.В., Горячева Л.Г., Лобзин Ю.В., Чуланов В.П. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2021; 13(1):50–57. [Fomicheva A.A., Mamontova N.A., Pimenov N.N., Komarova S.V., Urtikov A.V., Goryacheva L.G., Lobzin Yu.V., Chulanov V.P. The state and prospects of treatment of chronic hepatitis C in children in the Russian Federation. *Journal of Infectology*. 2021; 13 (1): 50–57. (in Russ) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57>]
43. Cuadras D.F., Miller F.D., Nagelkerke N., Abu-Raddad L.J. Association between HCV infection and diabetes type 2 in Egypt: is it time to split up? *Ann Epidemiol*. 2015; 25(12):918–923. doi:10.1016/j.annepidem.2015.09.005
44. Cheng Z., Zhou B., Shi X., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(7):1206–1210.
45. Indolfi G., Bartolini E., Olivito B., Azzari C., Resti M. Autoimmunity and Extrahepatic Manifestations in Treatment-Naïve Children with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012. doi:10.1155/2012/785627.
46. El-Guindi M.A. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016; 19(2):83–95. doi:10.5223/pghn.2016.19.2.83]
47. Indolfi G., Guido M., Azzari C., Resti M. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015; 13:1225.
48. Goodman Z.D., Makhlof H.R., Liu L. et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology*, 2008; 47: 836–43.
49. Turkova A. The European Paediatric HIV/ HCV Co-infection Study Group in European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration. Uptake and outcomes of HCV treatment in children and young adults with HIV/HCV co-infection in Europe. 20th International AIDS Conference; 20 – 25 July 2014; Melbourne, Australia.
50. Modin L., Arshad A., Wilkes B. et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. *J Hepatol*, 2019; 70: 371–78.
51. Rodrigue J.R., Balistreri W., Haber B., Jonas M.M., Mohan P., Molleston J.P., Murray K.F., Narkewicz M.R., Rosenthal P., Smith L.J., Schwarz K.B., Robuck P., Barton B., González-Peralta R.P. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2009; 48(3):341–347. doi:10.1097/MPG.0b013e318185998f
52. Nydegger A., Srivastava A., Wake M., Smith A.L., Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb; 23(2): 226–30. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04859.x
53. Morales A., Vallejo-Medina P., Abello-Luque D. et al. Sexual risk among Colombian adolescents: knowledge, attitudes, normative beliefs, perceived control, intention, and sexual behavior. *BMC Public Health*. 2018; 18(1):1377. Published 2018 Dec 17. doi:10.1186/s12889-018-6311-y
54. Forsyth S., Rogstad K. Sexual health issues in adolescents and young adults [published correction appears in *Clin Med (Lond)*. 2015 Dec; 15(6):565]. *Clin Med (Lond)*. 2015; 15(5):447–451. doi:10.7861/clinmedicine.15-5-447.
55. Sherbini A.El., S. Mostafa, E. Ali. Systematic review with meta-analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015; 42(1):12–19.
56. Goodman Z.D., Makhlof H.R., Liu L. et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology*, 2008; 47: 836–43.
57. Диагностика и лечение хронических гепатитов у детей: Медицинское пособие. Горячева Л.Г., Рогозина Н.В., Шилова И.В., Карев В.Е., Грешнякова В.А., С.Пб., 2016. [Diagnostics and treatment of chronic hepatitis in children: Medical manual. Goryacheva L.G., Rogozina N.V., Shilova I.V., Karev V.E., Greshnyakova V.A., S.Pb., 2016. (in Russ)]
58. Венцловайтэ Н.Д., Горячева Л.Г., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А., Шилова И.В. Опыт терапии хронического вирусного гепатита С у детей старше 12 лет комбинированным препаратом прямого противовирусного действия, содержащим глекапревир и пибентасвир. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10(3):57–66. [Ventslovaite N.D., Goryacheva L.G., Greshnyakova V.A., Efremova N.A., Shilova I.V. Experience in the treatment of chronic viral hepatitis C in children over 12 years of age with a combined direct antiviral drug containing glecaprevir and pibrentasvir. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education*, 2021; 10(3):57–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-57-66> (in Russ)]

Статья поступила 11.11.2021

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.

Тениозы, вызванные *Taenia asiatica*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*

С. Б. Чуелов, А. Л. Россина

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

Актуальность проблемы тениозов человека обусловлена широкой распространенностью данных паразитозов, часто поражающих человека.

Целью работы является обобщение имеющихся сведений об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, диагностике, этиотропной терапии и профилактике тениозов человека.

Материалы и методы: проведен обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 30 лет, в том числе, Интернет-ресурсов.

Заключение. Тениозы широко распространены, в том числе — на территории России. Клиника преимущественно включает симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции. Диагностика проводится на основе обнаружения яиц, члеников, копроангигенов паразитов в кале, серологических и молекулярно-генетических тестов. В качестве этиотропной терапии эффективен празиквантел. Профилактика учитывает особенности эпидемиологии тениозов.

Ключевые слова: цестодоз, тениоз, *Taenia asiatica*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, азиатский, бычий, свиной цепень

Teniasis caused by *Taenia asiatica*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*

S. B. Chuelov, A. L. Rossina

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

The urgency of the problem of human teniasis is due to the widespread prevalence of these parasitoses, which often infect humans.

The aim and result of the work is to summarize the available information about the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, etiotropic therapy and prevention of human teniasis.

Conclusion. Teniasis are widespread, including on the territory of Russia. The clinic mainly includes symptoms of lesions of the gastrointestinal tract, allergic reactions. Diagnostics is carried out on the basis of the detection of eggs, proglottids, coproanginogens of parasites in the feces, serological and molecular genetic tests. Praziquantel is an effective etiotropic therapy. Prevention takes into account the peculiarities of the epidemiology of teniasis.

Keywords: cestodiasis, teniasis, *Taenia asiatica*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, Asian, bovine, pork tapeworm

Для цитирования: Чуелов С.Б., Россина А.Л. Тениозы, вызванные *Taenia asiatica*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*. Детские инфекции. 2021; 20(4):42–46. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-42-46

For citation: Chuelov S.B., Rossina A.L. Teniasis caused by *Taenia asiatica*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):42–46. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-42-46

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; rossina@bk.ru; orcid.org/0000-0002-5914-8427

Тениозами человека является группа имагинальных цестодозов, вызываемых представителями рода *Taenia*. К ним относятся *Taenia asiatica* (азиатский цепень), *Taenia saginata* (бычий цепень), *Taenia solium* (свиной цепень). Имагинальные формы теней являются одними из наиболее крупных гельминтов, паразитирующих у человека, достигающих в длину нескольких метров. Тении наносят огромный ущерб животноводству и широко распространены в человеческой популяции, в том числе — на территории России, являясь одной из причин поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушения питания, гиповитаминозов и аллергических проявлений [1–5].

Цель работы: изучение современных аспектов номенклатуры, этиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения, профилактики тениозов человека.

Тениоз, вызванный *Taenia asiatica*

Возбудителем является *Taenia asiatica* (азиатский ленточный червь, Asian tapeworm). Представляет собой крупную цестоду желтовато-белого цвета длиной 1–3,5 м, шириной до 1 см. Сколекс имеет четыре присоски и хоботок с двумя рядами рудиментарных крючков. Стробила состоит из 700–900 члеников. Передние проглоттиды короткие и широкие, концевые увеличиваются в размерах и становятся длинными и узкими. Членики содержат

матку с 12–26 (обычно > 20) боковыми ответвлениями на одной стороне. Маточные проглоттиды имеют задний вырост. Яйца круглоовальные, желто-коричневого цвета, размером 33,8–40 × 33,5–37,5 мкм [1, 2, 6].

Половозрелый гельминт обитает в тонкой кишке окончательного хозяина (человека). Подвижные проглоттиды выползают из ануса или попадают с фекалиями в окружающую среду. В кишечнике промежуточного хозяина (свиньи), онкосферы выходят из оболочек, проходят в стенку кишки и попадают в кровоток. Цистицерки (личиночные формы) выявляют особенно часто в печени, а также брыжейке, большом сальнике, легких и других локациях. Поражение мышц не характерно. Окончательный хозяин заражается при поедании промежуточного. В ЖКТ сколекс цестоды выворачивается и прикрепляется к слизистой оболочке тонкой кишки. Гельминт достигает зрелости через 2–4 месяца. Продолжительность жизни взрослого паразита составляет от года до нескольких лет и может, предположительно, достигать 30 лет [1, 4, 7, 8, 9].

Окончательным хозяином является человек. Промежуточным хозяином служат обычно домашние свиньи, кабаны, реже — крупный и мелкий рогатый скот. Тениоз, вызванный *Taenia asiatica*, встречается в Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Малайзия, Таиланд, Филиппины).

ны, Индонезия), Китае, включая Тайвань, Корею, Японию, Непале. Заражение человека происходит при употреблении в пищу недостаточно термически обработанной печени и других внутренних органов свиней и кабанов [1, 2, 7, 8, 9].

Патогенез не имеет отличия от инвазии, вызванной *Taenia saginata*. Возможность развития у человека цистицеркоза большинством источников не признается. Клинические проявления обычно не выражены. Могут отмечаться повышенный аппетит, головная боль, головокружение, тошнота, боли в животе, диарея или запор, потеря массы тела. Активно выходящие из анального отверстия членики вызывают зуд в периаанальной области. Пациенты замечают отхождение члеников с калом [2, 4, 7, 8].

Окончательный диагноз возможен с учетом эпидемиологического анамнеза при изучении морфологии члеников и проведение молекулярно-генетических тестов. Яйца различных тений обладают морфологическим сходством, что не позволяет вести их видовую идентификацию. Имеющиеся тест-системы для обнаружения антител на основе ИФА дают перекрестные реакции с антителами к другим тениям. Разрабатывается тест-системы для проведения иммуноблота и для обнаружения антигена в фекалиях методом ИФА [2, 4, 7, 8].

Лечение проводится празиквантелом или никлозамидом (отсутствует в ГР ЛС МЗ РФ), как при других тениозах. Профилактика включает выявление и санацию источников инвазии, стойловое содержание свиней, строительство канализаций, запрет на употребление в пищу термически необработанной печени или иных внутренних органов свиней, кабанов и других животных [2, 4, 7, 8].

Тениоз, вызванный *Taenia saginata*, (тениаринхоз)

Возбудителем является *Taenia saginata* (бычий цепень, beef tapeworm). Является очень крупной цестодой беловатого цвета длиной 4–12 м, отдельные особи — до 25 м, шириной 12–14 мм. По сравнению с *Taenia solium* имеет более толстые членики. Сколекс квадратно-овальной формы диаметром 1,5–2 мм, имеет четыре присоски, хоботок отсутствует или рудиментарный, крючьев нет (невооруженный цепень). Стробила состоит из 1000–2000 члеников. Передние проглоттиды короткие и широкие, концевые увеличиваются в размерах и становятся длинными и узкими. Зрелые проглоттиды имеют длину 16–20 мм, ширину 5–7 мм. Яичник двудольный. Матка замкнутая, с 14–35 боковыми ответвлениями в каждую сторону от медианного (центрального) ствола. Яйца овальные, желто-коричневого цвета, размером 46–50 × 39–41 мкм [1, 2, 3, 10, 11].

Половозрелые гельминты обитают в тонкой кишке человека. Концевые проглоттиды поодиночке, реже цепочкой, отделяются от стробилы и выделяются во внешнюю среду по 5–15 за сутки с фекалиями, или, обладая подвижностью, самостоятельно выползают из ануса. В кишечнике и во внешней среде, яйца выдавливаются из матки, выходя через передний край членика, или высвобождаются при его разрушении. Зрелые онкосферы, ок-

руженные эмбриофором, рассеиваются в окружающей среде (воде, почве, траве), где способны сохранять жизнеспособность в течение нескольких недель и месяцев. В распространении онкосфер определенная роль отводится мухам и тараканам, в кишечнике которых онкосферы сохраняются неповрежденными. Промежуточным хозяином служит крупный рогатый скот, который с кормом, водой, через загрязненные руки человека заглатывает членики или онкосферы бычьего цепня. Онкосферы проникают кишечную стенку, мезентериальные венозные капилляры или лимфатические сосуды благодаря крючьям и секретируемым ферментам-пептидазам. Проникнув в кровоток, онкосферы разносятся по организму, оседая в межмышечной соединительной ткани поперечнополосатой мускулатуры (особенно часто — в жевательных мышцах, языке, сердце, а также — в мышцах туловища, конечностей, диафрагме) и соединительной ткани стромы внутренних органов (печени, легких и др.), подкожной клетчатке, глазах, головном мозге, где образуются цистицерки (*Cysticercus bovis* или финны). Цистицерки сохраняют жизнеспособность в течение 8–9 месяцев. Человек заражается при употреблении в пищу термически необработанного мяса. В ЖКТ сколекс паразита выворачивается и прикрепляется к слизистой тонкой кишки. В течение 3 месяцев бычий цепень достигает половой зрелости. Продолжительность жизни взрослого гельминта составляет около 2 лет, возможно, достигает 20 лет. Обычно в организме человека паразитирует одна особь, но может встречаться несколько бычьих цепней, размеры которых обычно меньше, чем у одиночного паразита [1, 2, 3, 4, 10, 11].

Окончательным хозяином бычьего цепня является человек. Промежуточным хозяином служит крупный рогатый скот (быки, буйволы, яки), а также жирафы, ламы и северные олени. У последних жизнеспособные цистицерки, предположительно, особого северного штамма *T. saginata* формируются в субарахноидальном пространстве головного мозга. Заражение человека происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной говядины, сырого мозга северного оленя и т.п. К группам риска традиционно относят лиц, занимающихся животноводством, причастных к переработке и сбыту мясной продукции (работников скотобоен, предприятий общественного питания) и т.п. Пораженность бычьим цепнем по странам и регионам варьирует в зависимости от особенностей кулинарных предпочтений местного населения. Наиболее высокий уровень распространенности бычьего цепня традиционно отмечается в Восточной Европе, Закавказье, Передней, Средней, Южной, Юго-Восточной (часть из них, возможно, связана с *Taenia asiatica*) Азии, Африке и Латинской Америке. В высокогорных районах эндемичных регионов инвазия встречается чаще, т.к. с подъемом в горы понижается температура кипения воды. Общее число инвазированных во всем мире оценивается в 45–60 млн. человек. В РФ основные случаи заболевания человека регистрируются в Западной Сибири (Ямало-Ненецкий автономный округ, Ханты-Мансийский автономный округ, Алтайский край), в республиках Хакасия, Якутия, Коми,

на Северном Кавказе (республики Дагестан, Кабардино-Балкария, Чечня и др.). Несколько реже тениоз, вызванный *Taenia saginata*, встречается в других регионах России. Встречаются завозные случаи из Закавказья и Средней Азии. В связи с особенностями питания заболеваемость тениозом, вызванным *Taenia saginata*, выше у взрослого населения [1, 2, 3, 4, 12, 13].

Патогенез связан с механическим, токсико-аллергическим воздействием гельминта, нарушением всасывания макроорганизмом и поглощением паразитом питательных веществ и витаминов. Механическое воздействие связано с прикреплением гельминта присосками к слизистой оболочке кишечника, давлением стробилы и активно перемещающихся члеников на стенку кишки, баугиниеву заслонку, заднепроходный канал и перианальную область. В результате раздражения рецепторного аппарата ЖКТ запускается каскад нейрогуморальных реакций, влияющих на его моторную и секреторную функцию. Паразит может механически перекрывать просвет фатерова соска, проникать в желчевыводящие и панкреатические пути, вызывать перфорацию кишечника с развитием перитонита. Скопление бычьих цепней приводит к развитию кишечной непроходимости. Токсико-аллергическое действие связывается с антигенами и продуктами обмена веществ паразита. Паразит поглощает питательные вещества и витамины из просвета тонкой кишки, что, наряду с нарушением их всасывания вследствие механического повреждения и воспалительного процесса в слизистой оболочке, в тяжелых случаях ведет к снижению питания, задержке физического развития у детей и авитаминозам. Убедительные доказательства поражения человека цистицерками *Taenia saginata* отсутствуют [3, 4, 11, 14].

У больных отмечается вялость, слабость, раздражительность, головная боль, рассеянность, снижение или повышение аппетита, гиперсаливация, изжога, тошнота, рвота, метеоризм, урчание в животе. Возникают чувство тяжести и боли в животе схваткообразного характера разной локализации. Стул неустойчивый, диарея чередуется с запорами. Характерным является снижение массы тела и развитие гиповитаминозов. Аллергические реакции проявляются кожным зудом, уртикарной и пятнисто-папулезной сыпью. Нередко единственной жалобой является самопроизвольный выход члеников из заднего прохода и передвижение их по коже промежности. Выползание из ануса происходит в дневное время и сопровождается неприятным запахом, «беганье мурашек» в перианальной области и на бедрах, чувство «ползания чего-то мокрого, липкого и холодного», реже — перианальный зуд и раздражение в области заднего прохода. Имеются сообщения об отхождении проглоттид из носа и извлечения паразита с назогастральным зондом. У детей тениоз, вызванный *Taenia saginata*, протекает тяжелее и может сопровождаться, наряду с указанными выше симптомами, задержкой физического развития и судорожным синдромом. Осложнениями являются холецистит, панкреатит, аппендицит, перфорация кишки, перитонит, механическая кишечная непроходимость. Описаны заплот-

нение проглоттид в матку с развитием маточного кровотечения, в носоглотку и аспирация члеников с развитием пневмонии [2, 3, 4, 10, 11, 12, 14].

В гемограмме может отмечаться эозинофилия. Этиологическая расшифровка диагноза основывается на изучении морфологии проглоттид, а также головки паразита. Членики бычьего цепня обнаруживаются в фекалиях, на нижнем и постельном белье. Отличительным признаком проглоттид бычьего цепня является наличие обычно не менее 15 боковых ответвлений матки от медианного ствола. Яйца паразита находят в фекалиях, где они могут отсутствовать, или соскобе с перианальной области. Разработаны молекулярно-генетические тесты для идентификации разных видов тений и тесты на основе ИФА, выявляющие антигены *T. saginata* в образцах фекалий инвазированных людей (копроантигены) [3, 4, 10, 11, 12, 15, 16].

Дегельминтизация проводится празиквантелом в дозе 5–10–25 мг/кг/сут однократно взрослым и детям старше 4 лет. Есть данные о высокой эффективности нитазоксанида, в том числе — в отношении резистентных к празиквантелу и никлозамиду инвазий. Поскольку при неэффективности терапии регенерация оставшихся стробил может завершиться через 1–3 месяца, в отдельных случаях — через 4 месяца, то в течение этого срока следует провести контрольное обследование. Действующими нормативными документами контроль эффективности терапии не регламентируется, но мы полагаем, что в практической деятельности можно использовать ранее действовавшие рекомендации проводить контрольные обследования через 2 и 4 месяца после окончания курса лечения [4, 10, 11, 12, 14, 15, 16].

Борьба с инвазией, вызванной бычьим цепнем, осуществляется с помощью комплекса мероприятий: выявление и санация источников инвазии; защита окружающей среды (в т.ч. пастбищ) от фекального загрязнения, включающая коммунальное благоустройство и контроль санитарного состояния населенных пунктов, строительство и ремонт туалетов, очистных сооружений; систематический текущий санитарно-эпидемиологический и ветеринарно-санитарный надзор за объектами животноводства, предприятиями по переработке продуктов убоя животных и производству мясopодуктов; ветеринарно-санитарная экспертиза мяса и мясных продуктов; контроль над работой предприятий общественного питания; санитарное просвещение населения. Личная профилактика заключается в исключении из пищевого рациона сырой и недостаточно термически обработанной говядины и головного мозга северного оленя. От человека к человеку паразит не передается [2, 3, 4, 17].

Созданы диагностические тесты на основе ИФА или иммуноблота, для выявления антител к экскреторно-секреторным антигенам цистицерков и ИФА для обнаружения экскреторно-секреторных антигенов цистицерков в сыворотке крови у сельскохозяйственных животных. В тканях цистицерки бычьего цепня могут идентифицироваться при помощи иммуногистохимического метода. Разработана рекомбинантная вакцина для иммунизации

крупного рогатого скота на основе онкосферных антигенов TSA-9 / TSA-18 [12, 15, 18].

Тениоз, вызванный *Taenia solium*

Возбудителем является *Taenia solium* (свиной цепень, pork (pig) tapeworm). Является очень крупной цестодой беловатого цвета длиной 1,5–3 м (максимально до — 8 м), шириной 1–2 мм. Сколекс квадратно-овальной формы диаметром 0,6–2 мм, имеет четыре присоски, хоботок несет корону из двух рядов чередующихся крупных и мелких крючьев в количестве 22–32 (вооруженный цепень). Стробила включает до 1000 или более члеников. Передние проглоттиды короткие и широкие, в средней части — квадратные, концевые становятся длинными и узкими. Гермафродитные членики в отличие от проглоттид бычьего цепня имеют добавочную третью дольку яичника. Маточные проглоттиды имеют длину 10–12 мм, ширину 5–6 мм. Матка замкнутая, с 7–13 боковыми ответвлениями в каждую сторону от медианного (центрального) ствола. Яйца почти сферические, желто-коричневого цвета, размером 26–43 мкм [1, 2, 3, 10, 11].

Половозрелые особи обитают в тонкой кишке человека. Концевые проглоттиды, содержащие яйца со зрелыми онкосферами, отделяются от стробиллы цепочками по 3–6 штук (до 8–10 в сутки) и с фекалиями попадают в окружающую среду. Способностью к самостоятельному движению членики не обладают. Яйца также выдавливаются через передний край отрывающихся проглоттид, теряя наружную оболочку, что может происходить как в кишечнике, так и во внешней среде. Онкосферы сохраняют жизнеспособность в окружающей среде в течение нескольких недель — месяцев. Лучше всего они выживают в прохладной, влажной среде и плохо переносят прямые солнечные лучи. Промежуточные хозяева (свиньи) заглатывают членики или онкосферы свиного цепня с кормом, водой, через загрязненные руки человека. Из просвета кишечника промежуточного хозяина онкосферы с помощью крючьев попадают в кровоток и разносятся по тканям организма, где развиваются цистицерки. У свиней чаще поражаются скелетная мускулатура, в т.ч. — язык, жевательные мышцы, головной мозг, сердце и т.п. Цистицерки также могут быть обнаружены в печени, почках, мозгу, глазах и др. тканях. Цистицерки сохраняются в жизнеспособном состоянии в течение 3–6 лет. Окончательный хозяин заражается при употреблении в пищу мяса или других органов свиней. В ЖКТ сколекс паразита выворачивается наружу и прикрепляется к слизистой тонкой кишки. В течение 2–3 месяцев происходит рост и половое созревание свиного цепня. Продолжительность жизни гельминта составляет несколько лет, возможно, достигает 25 лет. В организме могут одновременно обитать несколько паразитов (обычно — 1–3, известны случаи пребывания до 25 гельминтов) [1–4, 10, 11]. Окончательным хозяином является человек. Имагинальные формы также были обнаружены у некоторых видов приматов. Облигатным промежуточным хозяином служат свиньи. Цистицеркоз может развиваться у диких кабанов, медведей, кроликов, верблюдов, овец, оленей, собак, кошек, обезьян, морских млекопитающих и др., а также — человека. Заражение человека имагинальным

тениозом, вызванным *Taenia solium*, происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной свинины, сала, ветчины, а также других органов свиней, содержащих жизнеспособные цистицерки свиного цепня. Тениоз, вызванный *Taenia solium*, встречается повсеместно в районах с развитым свиноводством. К группам риска относят работников свиноводческих ферм, скотобоен, предприятий по переработке и производству мясопродуктов. *Taenia solium* часто выявляется в Южной Америке (особенно в Андском регионе (Боливия, Перу, Чили, Эквадор) и Бразилии), Центральной Америке (Гватемала, Гондурас, Сальвадор), Мексике, Китае, Индийском субконтиненте, Юго-Восточной Азии (Индонезия, особенно — Бали, Западная Новая Гвинея), странах Африки к югу от Сахары (в частности, Бурунди, Танзании, ДР Конго, Южной Африке), в Восточной Европе. Завозные случаи встречаются за пределами эндемичных районов. Иманиальный тениоз, вызванный *Taenia solium*, встречается во всем мире не менее чем у 3 000 000 человек. В эндемичных районах свиной цепень паразитирует чаще у лиц в возрасте 10–39 лет. В России регистрируются спорадические случаи тениоза, вызванного *Taenia solium*, и цистицеркоза [1–4, 18].

Патогенез имагинального тениоза, вызванного *Taenia solium*, не имеет отличия от тениоза, вызванного *Taenia saginata*. В большинстве случаев инвазия протекает бессимптомно. При манифестных формах у больных отмечается слабость, головные боли, головокружение, потеря или усиление аппетита, тошнота, рвота, вздутие и боли в животе, неустойчивый стул, перианальный зуд, снижение массы тела. Клинические проявления обычно менее выражены, чем при инвазии, вызванной бычьим цепнем, что связывается с менее активными проглоттидами. Наиболее значимым осложнением инвазии, вызванной свиным цепнем, является цистицеркоз, которому будет посвящена отдельная статья. В периферической крови может отмечаться эозинофилия. Ведущую роль в установлении окончательного диагноза играет морфологическое изучение члеников паразита: для *Taenia solium* характерно наличие от 7 до 13 ответвлений матки от центрального ствола. Яйца паразита могут обнаруживаться фекалиях. Разработаны молекулярно-генетические тесты для диагностики инвазии, вызванной свиным цепнем. Методом ИФА могут быть выявлены специфические антитела в сыворотке крови и копроантигены *Taenia solium*. Содержание копроантигена у людей и животных быстро снижается (обычно в течение 5–15 дней) после успешного противогельминтного лечения [3, 4, 10, 11, 14, 15, 16].

Лечение при имагинальном тениозе, вызванном *Taenia solium*, проводится празиквантелом в дозе 5–10–25 мг/кг однократно. Может быть эффективен никлозамид. Перед началом лечения празиквантелом следует убедиться в отсутствии у больного внутриглазного цистицеркоза. Контроль эффективности терапии проводится как при тениозе, вызванном *Taenia saginata* [4, 10, 11, 14, 15, 16].

Профилактика в целом проводится как при тениозе, вызванном *Taenia saginata*. Следует выявлять и лечить

лиц, являющихся носителями взрослого свиного цепня. Так как человек, зараженный иммагинальной формой *Taenia solium*, является источником цистицеркоза для окружающих, необходимо принять меры для предупреждения загрязнения его фекалиями и рвотными массами окружающей среды. Испражнения обеззараживают крутым кипятком, раствором хлорной извести и другими дезинфекционно-дезинвазионными средствами. Последними также обрабатывают предметы обихода, унитазы, горшки, раковины, дверные ручки и т.п., с которыми соприкасался больной. Проводится санитарно-ветеринарная экспертиза свинины. Рекомендуются серомониторинг свиней на специфические антитела и циркулирующий антиген. Эффективным является лечение инфицированных свиней противогельминтными препаратами, разрешенными в ветеринарии [2, 3, 4, 17, 19].

Вакцины, содержащие рекомбинантные антигены онкосфер *Taenia solium* TSOL45-1A, TSOL16 и TSOL18 (входит в состав вакцины «CysvaxO»), продуцируемые *E. coli*, продемонстрировали эффективность в предотвращении инвазии у свиней. Разработана вакцина S3Pvac (synthetic three peptide vaccine), содержащая синтетические пептиды KETc1, KETc12 и CK-1, созданные на основе нативных антигенов разных стадий развития *Taenia crassiceps* [15, 18, 20, 21, 22].

Заключение

Таким образом, тениозы человека представляют собой важную медицинскую проблему. В настоящее время установлено паразитирование у людей иммагинальной форм азиатского, бычьего и свиного цепня. Заражение происходит с термически необработанным мясом, внутренними органами, мозгом некоторых домашних и диких животных. Клинические симптомы неспецифические, поэтому диагностика тениозов основывается на обнаружении члеников и яиц паразита. Учитываются результаты серологических и молекулярно-генетических методов диагностики. Эффективным этиотропным препаратом является празиквантел. Профилактика основана на комплексе мероприятий, включающих санацию источников инвазии, предупреждение фекального загрязнения окружающей среды, ветеринарно-санитарную экспертизу мяса и мясных продуктов, правильную кулинарную обработку говядины, свинины, внутренних органов животных.

Литература / References:

1. Гаевская А.В. Мир паразитов человека. III. Цестоды и цестодозы пищевого происхождения. Севастополь: ООО «Колорит», 2017:358. [Gaevskaya A.V. The world of human parasites. III. Foodborne cestodes and cestodes. Sevastopol: LLC «Colorite», 2017:358. (In Russ.)]
2. Garcia L.S. Diagnostic medical parasitology. 5th ed. Washington, D.C., ASM Press, 2007.
3. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: parasitoses. 3rd ed. Washington, D.C.: FAO, 2003.
4. Taeniosis, Cysticercosis and Coenurosis. <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/taenia.pdf>
5. Hoberg E.P. Taenia tapeworms: their biology, evolution and socio-economic significance. *Microbes Infect.* 2002. 4(8):859–66. doi: 10.1016/s1286-4579(02)01606-4.
6. Eom K.S., Rim H.J. Morphologic descriptions of *Taenia asiatica* sp. n. *Korean J. Parasitol.* 1993. 31(1):1–6. doi: 10.3347/kjp.1993.31.1.1.
7. Galán-Puchades M.T., Fuentes M.V. *Taenia asiatica*: the most neglected human *Taenia* and the possibility of cysticercosis. *Korean J. Parasitol.* 2013. 51(1):51–54. doi:10.3347/kjp.2013.51.1.51.
8. Ooi H.K., Ho C.M., Chung W.C. Historical overview of *Taenia asiatica* in Taiwan. *Korean J. Parasitol.* 2013. 51(1):31–36. doi:10.3347/kjp.2013.51.1.31.
9. Ale A., Victor B., Praet N. et al. Epidemiology and genetic diversity of *Taenia asiatica*: a systematic review. *Parasit. Vectors.* 2014. 7: 45. doi:10.1186/1756-3305-7-45.
10. Despommier D.D., Gwadz R.W., Griffin D.O. et al. *Parasitic Diseases*. 6th ed. New York, Inc., 2017.
11. Muller R. *Worms and Human Disease*. Second Edition. CABI Publishing, Wallingford, Oxon, UK, 2002.
12. Silva C.V., Costa-Cruz J.M. A glance at *Taenia saginata* infection, diagnosis, vaccine, biological control and treatment. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2010. 10(5):313–21. doi: 10.2174/187152610793180894.
13. Bobić B., Thomas L.F., Djaković O.D. et al. Epidemiology of *Taenia saginata* taeniosis/cysticercosis in the Russian Federation. *Parasites Vectors.* 2018. 11:636. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3236-3>.
14. 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. Ed. V.P. Sergiev, Yu.V. Lobzina S.S. Kozlov. SPb: ООО «Foliant Publishing House», 2006:592. (In Russ.)]
15. Okello A.L., Thomas L.F. Human taeniosis: current insights into prevention and management strategies in endemic countries. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2017. 10:107–116. doi: 10.2147/RMHP.S116545.
16. Symeonidou I., Arsenopoulos K., Tzilves D., Soba B., Gabriël S., Papadopoulos E. Human taeniosis/cysticercosis: a potentially emerging parasitic disease in Europe. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(4):406–412. doi:10.20524/aag.2018.0260.
17. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». [rospotrebnadzor.ru] [SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases.» (In Russ.) [rospotrebnadzor.ru]]
18. Flisser A., Craig P., Ito A. Cysticercosis and taeniosis: *Taenia solium*, *Taenia saginata* and *Taenia asiatica*. In: *Oxford Textbook of Zoonoses: Biology, Clinical Practice, and Public Health Control* (2 ed.). Edited by S.R. Palmer, L. Soulsby, P. Torgerson, D.W.G. Brown, 2011. DOI: 10.1093/med/9780198570028.003.0058.
19. Thomas L.F. Landscape analysis: control of *Taenia solium*. World Health Organization. 2015. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/164359>
20. de Coster T., Van Damme L., Baauw J., Gabriël S. Recent advancements in the control of *Taenia solium*: A systematic review. *Food Waterborne Parasitol.* 2018. 13:e00030. doi: 10.1016/j.fawpar.2018.e00030.
21. de Aluja A. S., Soto J., Sciutta E. In: A Programme to Control Taeniosis-Cysticercosis (*Taenia solium*) in Mexico, 2012. DOI: 10.5772/30037.
22. Rassy D., Bobes R.J., Rosas G. et al. Characterization of S3Pvac anti-cysticercosis vaccine components: implications for the development of an anti-cestodiasis vaccine. *PLoS One.* 2010. 5(6): e11287. doi:10.1371/journal.pone.0011287.

Статья поступила 29.06.20

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, а которых необходима сообщить.

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

Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению

(К 30-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)

Р. А. ИВАНОВА^{1,2,3}, В. В. ВАСИЛЬЕВ^{3,4}, Н. В. РОГОЗИНА^{1,3}, А. А. ГРИНЕВА³, Г. М. УШАКОВА³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

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

³Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Среди классических возбудителей врожденной инфекции важную роль играют вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ1 и ВПГ2). Неонатальный герпес развивается вследствие интранатальной передачи ВПГ. Наибольший риск возникает при первичном инфицировании женщины на поздних сроках беременности. В 85% случаев генитальный и неонатальный герпес связаны с ВПГ2.

Цель: выявить взаимосвязь ранних проявлений неонатального герпеса и генитального герпеса во время беременности для ранней диагностики и этиотропной терапии новорожденного.

Материалы и методы. Проведен анализ действующих клинических рекомендаций и международных консенсусов профессиональных сообществ России, США, ряда европейских стран по ведению беременных женщин. Проанализировано 5 историй болезни новорожденных детей раннего неонатального периода с диагнозом врожденная герпетическая инфекция.

В клинических рекомендациях по ведению нормальной беременности рутинный скрининг беременных на ВПГ не показан, однако рекомендовано обследование при симптомах генитального герпеса. Для профилактики неонатального герпеса используют противовирусные препараты и проведение кесарева сечения. Врожденный герпес развивается редко, протекает тяжело с выраженными резидуальными проявлениями у детей.

При герпетической инфекции у новорожденных показана специфическая терапия как системная (ацикловир), так и местная при поражении глаз.

Проведенный анализ показал, что несмотря на рецидивирующее течение генитального герпеса у 4 из 5 женщин во время беременности, ни в одном случае не было проведено лабораторное обследование на ВПГ, беременные не получали системную этиотропную терапию и все роды были естественным путем. Отсутствие профилактических мероприятий способствовало раннему, в течение первых трех суток жизни, развитию тяжелых форм неонатального герпеса. Учитывая отсутствие выраженной специфичности клиники и отсроченную манифестацию, антенатальный анамнез является важным диагностическим критерием неонатального герпеса.

Ключевые слова: врожденная инфекция; неонатальный герпес; генитальный герпес; дети; новорожденные

Congenital herpes simplex: modern approach to prevention, diagnosis, and treatment

R. A. Ivanova^{1,2,3}, V. V. Vasilyev^{3,4}, N. V. Rogozina^{1,3}, A. A. Grineva³, G. M. Ushakova³

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Among the classic pathogens of congenital infection, herpes simplex viruses type 1 and type 2 play important role. Neonatal herpes develops as a result of antenatal transmission of HSV. The greatest risk occurs with the primary infection of a woman in the late stages of pregnancy. In 85% of cases, genital and neonatal herpes is associated with HSV-2.

The purpose of study: to identify the relationship between early manifestations of neonatal herpes and genital herpes during pregnancy for early diagnosis and etiological therapy of the newborn.

Materials and methods. The analysis of current clinical recommendations and international consensus of professional communities in Russia, the USA, and a number of European countries in the management of pregnant women was carried out. The five medical histories of newborn infants with a diagnosis of congenital herpetic infection were analyzed. In the clinical guidelines for the management of normal pregnancy, routine screening of pregnant women for HSV is omitted, however, examination is recommended for symptoms of genital herpes. For the prevention of neonatal herpes, antiviral drugs and caesarean section are used. Congenital herpes develops rarely, proceeds severely with significant residual manifestations in children. Antiviral therapy (Acyclovir) is used for herpetic infection in newborns: with systemic and local infection (eye damage). The analysis showed: despite the recurrent course of genital herpes in 4 out of 5 women during pregnancy, none of the pregnant women had a laboratory examination for HSV, pregnant women did not receive systemic etiological therapy and all deliveries were natural. The absence of preventive measures contributed to the early, during the first three days of life, the development of severe forms of neonatal herpes. In respect that the lack of significant clinical specificity and delayed manifestation, an antenatal anamnesis is important diagnostic criterion for neonatal herpes.

Keywords: congenital infection, neonatal herpes, genital herpes, children, newborns

Для цитирования: Иванова Р.А., В. В. Васильев, Н. В. Рогозина, А. А. Гринева, Г. М. Ушакова. Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению. Детские инфекции. 2021; 20(4):47-52. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52

For citation: Ivanova R.A., V.V. Vasilyev, N.V. Rogozina, A.A. Grineva, G.M. Ushakova. Congenital herpes simplex: modern approach to prevention, diagnosis, and treatment. *Detkie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(4):47-52. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-47-52

Информация об авторах:

Иванова Регина Анатольевна (R. Ivanova), к.м.н., научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; reg-iv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1809-9443>

Васильев Валерий Викторович (V. Vasilev), д.м.н., руководитель отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; vcubed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7336-8805>

Рогозина Наталья Васильевна (N. Rogozina), к.м.н., старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; lelekin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0968-6291>

Гринева Александра Александровна (A. Grineva), к.м.н., научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, Санкт-Петербург; a.a.grineva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5796-5896>

Ушакова Галина Михайловна (G. Ushakova), к.м.н., научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ДНКЦ, Санкт-Петербург; galash@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1055-0917>

ВОЗ в 1999 году объявила о пандемии герпетической инфекции в мире. Из 6 млрд населения Земли 3 млрд 700 млн болеют герпетической инфекцией [1]. Рецидивирующими формами страдают от 10% до 20% населения планеты. Герпесвирусные инфекции вызывают 8 типов ДНК-содержащих вирусов из семейства *Herpesviridae*, которые широко распространены в человеческой популяции, способны поражать практически все органы и системы, пожизненно персистировать в виде латентной инфекции, имеют связь клинических проявлений с иммунной системой и являются маркерами иммунодефицита. Важной особенностью этих вирусов является способность проникать через плаценту и вызывать внутриутробную патологию плода. По оценочным данным новорожденные с врожденной инфекцией могут составлять 1–4% всех живорожденных, по данным ряда авторов эта цифра может достигать 10–15% [2]. Частота выявления инфекционной патологии в случаях мертворождения, антенатальной гибели плода, невынашивания беременности достигает 60% и более. Среди классических возбудителей врожденной инфекции важную роль играют вирусы простого герпеса 1 и 2 типа. В популяции антитела класса IgG к вирусам простого герпеса 1 типа (ВПГ1) определяются у 90–97% взрослого населения. Заражение происходит в раннем возрасте, и уже к 3–5 годам до 70% детей имеют антитела к ВПГ1. Первичная инфекция протекает преимущественно с поражением кожи, слизистых оболочек ротовой полости, носа, глаз [3].

Распространенность инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ2), повышается с возрастом, хотя наибольшее число впервые инфицированных лиц составляют подростки и лица молодого возраста, первичная инфекция протекает преимущественно с поражением половых органов [1]. Генитальную герпетическую инфекцию, вызванную ВПГ2, относят к социально значимым заболеваниям вирусной природы [4]. Это глобальная проблема, по данным за 2016 год в мире около 491 миллиона человек (13%) в возрасте 15–49 лет имели эту инфекцию [1].

Врожденный (неонатальный) герпес развивается редко, по оценочным данным, в 10 случаях из 100 000 деторождений в мире, примерно, 1 из 3000–20 000 живорожденных инфицирован ВПГ [2, 5]. Однако заболевание протекает тяжело и может приводить к стойкой не-

рологической инвалидности или смерти [6]. Развитие неонатального герпеса в подавляющем большинстве случаев происходит при контакте новорожденного с ВПГ (ВПГ-2 или ВПГ-1) в половых путях во время родов [1]. У женщин, перенесших генитальный герпес до беременности, риск передачи ВПГ детям крайне низок. Наибольший риск неонатального герпеса возникает в том случае, когда женщина впервые инфицируется ВПГ на поздних сроках беременности, отчасти потому что самые высокие уровни концентрации ВПГ в половых путях наблюдаются на ранних стадиях первичной инфекции [5].

Цель исследования: выявить взаимосвязь ранних проявлений неонатального герпеса и генитального герпеса во время беременности для ранней диагностики и этиотропной терапии новорожденных.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ действующих клинических рекомендации и международных консенсусов профессиональных сообществ России, США, ряда европейских стран по ведению беременных женщин относительно диагностики генитального герпеса во время беременности как фактора риска врожденной инфекции. Проанализировано 5 истории болезни новорожденных детей раннего неонатального периода с диагнозом врожденная герпетическая инфекция, проходивших лечение в различных стационарах города Санкт-Петербурга в 2020 году.

Генитальный герпес. Основная цель выявления и лечения генитального герпеса во время беременности — предотвращение передачи инфекции от матери ребенку. Наиболее эффективными профилактическими мерами, доступными в настоящее время, являются назначение противовирусных препаратов для сокращения сроков выделения вируса в последние недели беременности у женщин с активным генитальным герпесом и проведение кесарева сечения при наличии герпетического поражения родовых путей.

Для того чтобы заподозрить течение или возможность развития врожденного герпеса у ребенка педиатру в первую очередь необходимо выявить факторы риска развития данной патологии, имевшие место во время беременности. При сборе анамнеза нужно выяснить, инфицирована женщина каким-либо ВПГ; были рециди-

вы во время беременности или развилась данная патология впервые; имелись клинические проявления, схожие с симптоматикой генитального герпеса; обследовалась женщина на маркеры ВПГ; получала этиотропную терапию; каким путем проходили роды.

Следует обратить внимание, что 90–95% женщин репродуктивного возраста инфицированы ВПГ-1 [7]. При сборе анамнеза нужно учитывать, что во время беременности в основном возможны рецидивы данного герпеса, в том числе и генитальной формы на фоне снижения иммунитета. К провоцирующим факторам относятся урогенитальные и другие инфекции, эндокринные и другие заболевания, стресс, избыточная инсоляция, переохлаждение и в том числе беременность, на фоне которой происходят адаптационные иммунные изменения в организме женщины.

В первую очередь следует обратить внимание на ВПГ-2 как фактор риска врожденной инфекции, так как инфицированность вирусом герпеса 2 типа происходит у лиц молодого (детородного) возраста и протекает преимущественно в форме генитального герпеса [8]. Только 10–20% женщин репродуктивного возраста имеют антитела к ВПГ-2 и во время беременности большая вероятность первичного инфицирования с высоким риском передачи инфекции ребенку, примерно в 50% случаев, против 1–4% — при рецидивах [5].

Нужно учитывать, что до 85% генитального герпеса обусловлено ВПГ-2 [2, 3, 8–12]. Развитие неонатального герпеса происходит при контакте новорожденного с ВПГ при прохождении по родовым путям. Поэтому и возбудителем врожденной герпетической инфекции чаще является вирус простого герпеса 2 типа, реже вирус простого герпеса 1 типа [1]. Считается, что в 85% инфицирование плода происходит непосредственно перед родами после разрыва околоплодных оболочек или во время родов при прохождении через инфицированные родовые пути [5, 10, 12]. Риск интранатальной передачи ВПГ колеблется от 30% до 50% для инфекций, которые начинаются на поздних сроках беременности в третьем триместре, особенно в течение 6 недель до родов, тогда как инфицирование на ранних сроках беременности сопряжено с риском около 1% [13]. На долю внутриутробного инфицирования приходится лишь 5% случаев неонатального герпеса. Особенно высок риск трансплацентарной передачи возбудителя при первичной герпетической инфекции во время беременности, так как для нее характерна вирусемия. ВПГ-инфекция во время беременности связана с самопроизвольным абортom, задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами, тяжелыми врожденными герпетическими инфекциями [2, 6]. Порядка 10% новорожденных инфицируются в постнатальном периоде [10].

Следует обратить внимание на генитальную ВПГ-инфекцию у партнеров беременных женщин. Примерно у 10% женщин, серонегативных к ВПГ-2, есть серопозитивные партнеры и риск передачи инфекции половым

путем. Также показано, что частота первичного инфицирования ВПГ-2 увеличивается с количеством половых партнеров во время беременности [8, 9].

Как факторы риска неонатального герпеса следует рассматривать имевшиеся клинические симптомы генитальной инфекции во время беременности и особенно перед родами или в родах: наличие у беременной женщины в области половых органов болезненных элементов в виде везикул, афт, язв, пустул, в ряде случаев пахового лимфаденита, дизурии, общего недомогания, а также зуда, жжения или боли в области половых органов. При этом следует помнить, что и первый эпизод и рецидив генитального герпеса у двух третей беременных женщин протекает латентно с бессимптомным вирусовыделением [8, 12]. Поэтому важна лабораторная диагностика.

В клинических рекомендациях по ведению нормальной беременности МЗ РФ рутинный скрининг беременных женщин на ВПГ не рекомендуется, какие-либо другие показания для обследования на ВПГ не установлены [14]. В подобных рекомендациях других стран также не рекомендован скрининг, однако указано, что все предполагаемые генитальные герпетические инфекции должны быть оценены и подтверждены с помощью методов вирусной детекции (ПЦР) или с помощью серологических тестов (IgM, IgG) [9–12, 15]. Нам представляется это важным в свете проведения профилактических мероприятий при выявлении угрозы развития врожденной инфекции.

Следует обратить внимание на различную ценность лабораторных методов диагностики генитального герпеса у беременной. Основной метод диагностики у беременных является молекулярно-биологический метод (ПЦР), материалом для исследования служат мазки отпечатки с элементов сыпи в родовых путях, содержимое везикул, соскобы, цервикальный секрет. Определение IgM к ВПГ мало информативно для диагностики генитального герпеса, так как они редко выявляются в крови, даже при острой инфекции [11, 12]. Определение IgG ВПГ-1 или IgG ВПГ-1–2 не информативны для диагностики, так как они имеются у подавляющего большинства беременных женщин, перенесших оролабиальную инфекцию в детстве. Выявление же IgG ВПГ-2 практически является диагностикой генитальной инфекции [10, 11]. У беременной женщины важно дифференцировать первичную инфекцию от рецидива. Первичный генитальный герпес в основном обусловлен ВПГ-2, вирусовыделение обычно длится 2–3 недели, но может сохраняться и до 2–3 месяцев [12]. Рецидивирующий генитальный герпес может быть обусловлен обоими вирусами. Однако при ВПГ-2-инфекции отмечается высокий риск рецидива — до 75% и длительная персистенция вируса. При ВПГ-1-инфекции низкий риск рецидива и кратковременное выделение вируса [12]. При первом эпизоде генитального герпеса во время беременности необходимо проводить обследование на оба типа простого герпеса отдельно для дифференциации первичного

генитального герпеса с рецидивом. Для первичной генитальной инфекции характерно определение положительной ПЦР ВПГ2 при отрицательных значениях IgG ВПГ2 или выявление IgG ВПГ2 с низкой авидностью, или нарастание их титра в динамике [10]. При рецидиве генитального герпеса значения ПЦР ВПГ2 или ПЦР ВПГ1 положительные при выявлении высоко авидных IgG ВПГ2 или IgG ВПГ1 соответственно. Также есть рекомендации у женщины с генитальным герпесом в начале родов брать мазок из очага поражения для ПЦР диагностики, так как результат может повлиять на лечение новорожденного [11].

Таким образом, результаты тестов, типоспецифические серологические анализы, которые точно различают антитела к ВПГ1 и ВПГ2, могут быть полезны для понимания риска инфицирования ребенка. Так как ВПГ2 является редкой причиной оральной инфекции, обнаружение антител к ВПГ2 практически является диагностикой генитальной инфекции ВПГ. И наоборот, обнаружение только антител к ВПГ1 может представлять собой оролабиальную инфекцию и значительно реже указывать на генитальную инфекцию. Если говорить о постнатальном инфицировании, то большинство штаммов ВПГ, ответственных за внутрибольничные неонатальные заболевания, являются ВПГ1, а не ВПГ2 [10, 12].

Ультразвуковой мониторинг плода для выявления признаков врожденной ВПГ-инфекции мало информативен вследствие интранатального инфицирования.

При сборе анамнеза у матери ребенка следует выяснить о проведенной этиотропной терапии генитального герпеса во время беременности, цель которой предотвратить развитие врожденной герпетической инфекции, уменьшить продолжительность вирусывыделения, санировать родовые пути к родам. Препаратом выбора у беременных является ацикловир (aciclovir) или реже валацикловир (valaciclovir) [8–12, 15]. Прием этих препаратов показан при первичном генитальном герпесе или рецидивирующем течении герпеса во время беременности. При этом местная терапия не предотвращает инфицированность ребенка. С 36 недели беременности рекомендована супрессивная терапия, которая благодаря снижению риска клинического рецидива ВПГ во время родов и бессимптомного вирусывыделения, уменьшает интранатальный риск инфицирования ребенка [8–12, 15].

Способ родоразрешения также является фактором профилактики или риска при интранатальном герпесе. Кесарево сечение является профилактикой врожденной ВПГ-инфекции и показано при первичном инфицировании в последний месяц беременности, наличии высыпаний генитального герпеса накануне родов и в родах, выделении ВПГ из цервикального канала накануне родов, тяжелом течении рецидивирующей герпетической инфекции с наличием резистентности к препаратам ацикловира [7–12, 15]. Среди женщин с выделением ВПГ из цервикального канала во время родов неонатальный герпес встречался у 1,2% младенцев, родив-

шихся путем кесарева сечения и у 7,7% младенцев, родившихся естественным путем [10].

Неонатальный герпес — редкое, но тяжелое заболевание. Частота встречаемости в Англии — 1 случай на 40 тысяч родов, в США — 1 случай на 2,5–10 тысяч. Врожденный герпес протекает в виде ряда тяжелых форм: рецидивирующее поражение кожи, глаз, слизистой оболочки рта; с преимущественным поражением нервной системы (энцефалит, менингоэнцефалит); диссеминированная форма (сепсис). Имеет грубые резидуальные последствия: задержка развития, парезы, эпилепсия, неврологический дефицит [2, 7, 16].

Врожденный герпес вследствие антенатального инфицирования плода встречается очень редко и заканчивается мертворожденностью, преждевременными родами, формированием грубых поражений ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, кальцификаты в мозге), кожных рубцов, микрофтальмии и других симптомов внутриутробного поражения плода [2, 7].

Другая тяжелая форма врожденной герпетической инфекции — диссеминированный неонатальный герпес развивается при интранатальном инфицировании и протекает с вовлечением в инфекционный процесс головного мозга, печени, легких, сердца, симптомы поражения которых развиваются уже после рождения ребенка. Манифестация может произойти в течение первых 10 дней жизни новорожденного. Клиника напоминает бактериальный сепсис с обязательным развитием ДВС-синдрома. Типичными симптомами являются герпетические везикулярные высыпания на коже или слизистых, но у 20–30% больных они могут отсутствовать. На фоне этиотропной терапии летальность снижается с 90% до 40%, однако выжившие дети имеют различные тяжелые осложнения. Эта форма составляет 25–50% всех случаев неонатального герпеса.

Церебральная форма неонатального герпеса также является результатом интранатального инфицирования и может манифестировать вплоть до 2–4-й недели жизни ребенка типичными признаками энцефалита — лихорадкой, симптомами угнетения ЦНС (ступор, кома) или гипервозбудимости (высокочастотный крик и др.), судорогами, чаще генерализованными, которые развиваются у 60–80% новорожденных. Изменения в цереброспинальной жидкости прежде всего характеризуются повышенным содержанием белка. Методами нейровизуализации уже с 5 суток заболевания определяются очаги пониженной плотности (некрозы), чаще всего в корковой или подкорковой областях лобных, височных, реже теменных и затылочных долей мозга. В отдельных случаях очаги поражения обнаруживаются в стволе и мозжечке. После перенесенного энцефалита у детей формируются грубые резидуальные проявления.

Локализованная врожденная ВПГ-инфекция с поражением кожи и слизистых встречается у 20–40% больных неонатальным герпесом и характеризуется типичными везикулярными высыпаниями на коже, поражениями слизистой полости рта (афтозный стоматит у 10%),

глаз (у 40% детей — конъюнктивит, кератит, хориоретинит). Осложнениями герпетической инфекции глаз является язва роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота. Локализованная форма характеризуется частым рецидивирующим течением на 1-м году жизни, нередко и позже. При отсутствии этиотропной терапии у 50–70% новорожденных локализованная форма может привести к генерализации процесса или поражению ЦНС [2, 7, 16].

В целом клиническая картина неонатального герпеса разнообразна и не имеет специфических проявлений, что в ряде случаев затрудняет диагностику. В этих ситуациях ключевым методом этиологической диагностики является выявление вируса методом ПЦР. Для исследования следует взять мазки со слизистых полости рта, носоглотки, конъюнктивы и прямой кишки (так называемые «поверхностные культуры»), при наличии поражения ЦНС — ликвор, при диссеминированных формах заболевания — дополнительно кровь, а при наличии элементов сыпи — мазки-отпечатки содержимого везикул [2, 17, 18].

Другим методом лабораторной диагностики является исследование сыворотки крови новорожденного одновременно количественно на IgM и IgG к ВПГ методом ИФА. Следует помнить, что при врожденных инфекциях IgM могут не повышаться, поэтому отрицательные результаты не должны стать поводом для отмены диагноза. Наличие только IgG не является маркером инфекции у новорожденных, так как это могут быть материнские антитела и ребенок является их носителем. Диагностическим критерием будет служить повышение или отсутствие снижения величины специфических IgG в сыворотке крови ребенка в динамике заболевания [7].

Принципиально важным является незамедлительное начало терапии в случае любого подозрения на ВПГ-инфекцию, что значительно улучшает прогноз: пузырьковые высыпания на коже и слизистых; судороги неясного генеза и другие симптомы энцефалита; сепсис-синдром при отрицательных результатах бактериологического исследования. При герпетической инфекции у новорожденных показана специфическая терапия как системная, так и местная при поражении глаз.

В качестве препарата выбора этиотропной терапии применяют ацикловир (aciclovir), который ингибирует ДНК-полимеразу вирусов герпеса 1-го и 2-го типа. Новорожденным при любой доказанной форме герпеса оптимально вводить препарат внутривенно медленно в течение часа (предупреждение образования кристаллических преципитатов в почечных канальцах) в дозе 60 мг/кг/сутки, разделенной на три равных введения через каждые 8 часов. Длительность лечения 14 суток при локализованной ВПГ-инфекции, 21 и более суток — при остальных клинических формах. После окончания курса внутривенной терапии ацикловиром у детей с герпетическим энцефалитом необходим месячный курс назначения его внутрь 75 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки. Из желудочно-кишечного

тракта всасывается медленно 15–30% принятой дозы. Побочные эффекты ацикловира у новорожденных детей не описаны [2, 7].

Результаты и их обсуждение

В ходе нашей работы мы провели сравнительный анализ между развитием неонатального герпеса у новорожденных в раннем неонатальном периоде и выявлением генитального герпеса во время беременности у их матерей. С врожденной формой герпетической инфекции было 5 детей. У 4 женщин во время беременности отмечался рецидивирующий генитальный герпес. Количество рецидивов было от 2-х до 11 (2–5–6–11). У одной женщины рецидивирующий генитальный герпес был до беременности, но во время беременности клинических проявлений она не отмечала. В течение беременности женщин на ВПГ не обследовали. Все получали местную терапию в виде мази ацикловира и противовоспалительных средств. Перед родами женщин не обследовали на предмет выделения ВПГ из цервикального канала. Все дети родились естественным путем. В первые часы после рождения у одного ребенка развилась герпетическая инфекция кожи, распространенная форма. Еще у одного ребенка в течение вторых суток развилась распространенная герпетическая инфекция кожи и неврологическая симптоматика. У 3 детей на вторые-третьи сутки после рождения появилась неврологическая симптоматика. У всех детей был получен положительный результат ПЦР ДНК ВПГ 1–2: в крови у 3 детей, в ликворе у 2 детей и в мазках-отпечатках с элементов сыпи у одного ребенка. В течение суток от появления клинической симптоматики после получения лабораторного подтверждения была начата этиотропная терапия ацикловиром парентерально. У всех детей с неврологической симптоматикой в дальнейшем развились резидуальные проявления со стороны ЦНС различной степени выраженности. У детей с поражением кожи герпетическая инфекция приобрела рецидивирующее течение. Следует обратить внимание, что несмотря на рецидивирующее течение генитального герпеса у 4 из 5 женщин во время беременности, не проведено лабораторное обследование на ВПГ, беременные не получали системную этиотропную терапию и все роды были самостоятельными. Отсутствие профилактических мероприятий способствовало раннему, в течение первых трех суток жизни развитию тяжелых форм неонатального герпеса. Также следует обратить внимание, что при выборе тактики терапии у новорожденных не учитывали имеющийся анамнез и этиотропную терапию начинали после лабораторной расшифровки заболевания.

Заключение

С целью профилактики врожденной герпетической инфекции следует решать вопросы вирусологического обследования всех беременных женщин с предполагаемой генитальной герпетической инфекцией проведения им этиотропного лечения и супрессивно

терапии в последние недели беременности для сокращения продолжительности вирусывыделения. Учитывая высокую частоту бессимптомного течения герпетической инфекции для проведения скринингового обследования беременных можно рекомендовать определение иммуноглобулинов G к ВПГ2 как основному этиологическому фактору генитального и врожденного герпеса.

Аntenatalный анамнез является важным диагностическим критерием неонатального герпеса, вследствие отсутствия выраженной специфичности клинических проявлений врожденных инфекций и возможности отсроченной манифестации. При выявлении данных о наличии у матери ребенка рецидивирующего генитального герпеса во время беременности или клинических проявлений генитальной инфекции незадолго до родов и появлении у новорожденного неврологической симптоматики или изменений со стороны кожи, следует начать терапию ацикловиром до получения лабораторных результатов. Для выявления бессимптомного инфицирования новорожденного и предотвращения поздних манифестаций врожденного герпеса при наличии герпетического анамнеза во время беременности нужно решить вопрос о вирусологическом обследовании новорожденного сразу же после рождения.

Литература / References:

1. Herpes simplex virus. Factsheet WHO. 01.05.2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus#>
2. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л., Рюмина И.М. Врожденные и перинатальные инфекции. Неонатология: Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020:566—597. [Degtyarev D.N., Zaplatnikov A.L., Ryumina I.M. *Congenital and perinatal infections*. Neonatology: National Guidelines. Ed. N.N. Volodin. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 566—597. (In Russ.)]
3. Исаков Д.В., Исаков В.А. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика): руководство для врачей. Под ред. В.А. Исакова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021:539. [Isakov D.V., V.A. Isakov. *Herpes simplex and herpes zoster (clinical features, treatment and prevention): A Guidelines for Medical Doctors*. Ed. V.A. Isakov. St. Petersburg: SpecLit, 2021:539. (In Russ.)]
4. Постановление Правительства РФ № 715 от 01.12.2004 г. «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 13.07.2012 № 710, от 31.01.2020 № 66). <http://government.ru/docs/all/50614/> [Decree of the Government of the Russian Federation No. 715 dated 01.12.2004 «On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others» (as amended by decrees of the Government of the Russian Federation dated 13.07.2012 No. 710, dated 31.01.2020 No. 66) ... <http://government.ru/docs/all/50614/> (In Russ.)]
5. James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Sep; 29(3):391—400. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001.
6. Fernandes N.D., Arya K., Ward R. *Congenital Herpes Simplex*. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29939674. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/>
7. Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. <http://www.raspm.ru/files/herpes.pdf> [Clinical practice guidelines [draft] for the diagnosis, treatment and prevention of congenital herpes simplex virus infection. <http://www.raspm.ru/files/herpes.pdf> (In Russ.)]
8. Chayavichitsilp P., J.V. Buckwalter, A. Krakowski, [et al.] Herpes simplex. *Pediatric in Review*. 2009. 30(4 (April)):119—129. doi:10.1542/pir.30-4-119.
9. Guidelines for Perinatal Care by the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Eighth edition. 2017: 712 e.
10. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin/ACOG Practice Bulletin, Number 220. *Obstet Gynecol*. 2020 May; 135(5):e193-e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840. PMID: 32332414. KCI
11. Management of Genital Herpes in Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. London: RCOG; 2018. — 26e.
12. Grupo de Trabajo de Infección Neonatal por virus herpes simplex de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex [The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of neonatal herpes simplex infections]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Jul; 89(1):64.e1-64.e10. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.01.004.
13. Samies N.L., James S.H. Prevention and treatment of neonatal herpes simplex virus infection. *Antiviral Res*. 2020 Apr; 176:104721. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104721
14. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». Рубрикатор клинических рекомендаций сайта Министерства здравоохранения Российской Федерации. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/288_1. Доступ 18.07.2021 [Clinical guidelines «Normal pregnancy». Rubricator of clinical guidelines of the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/288_1. Access date: 18.07.2021 (in Russ.)].
15. Sénat M.V., Anselem O., Picone O., Renesme L., Sananès N., Vauloup-Fellous C., Sellier Y., Laplace J.P., Sentilhes L. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 May; 224:93-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011
16. Ramgopal S., Wilson P.M., Florin T.A. Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Infection in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Apr; 36(4):196—202. doi: 10.1097/PEC.0000000000002077
17. Fernandes N.D., Arya K., Ward R. *Congenital Herpes Simplex*. 2021 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29939674.
18. Otto W.R., Myers A.L., LaRussa B., Kimberlin D.W., Jackson M.A. Clinical Markers and Outcomes of Neonates With Herpes Simplex Virus Deoxyribonucleic Acid Persistence in Cerebrospinal Fluid in Disseminated and Central Nervous System Infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 May 15; 7(2):e30-e33. doi: 10.1093/jpids/pix033

Статья поступила 10.11.21

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.

Коклюш и коклюшеподобный синдром у детей первого года жизни

(к 30-летию ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)

И. В. БАБАЧЕНКО^{1,2}, Н. С. ТЯН², Ю. В. НЕСТЕРОВА²

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

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями с риском тяжелого, негладкого течения и неблагоприятного исхода у детей раннего возраста, в том числе первого года жизни, являются коклюш и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РС-инфекция), нередко протекающая с коклюшеподобным синдромом.

Цель: установить клинико-лабораторные дифференциально-диагностические критерии коклюша и РСВ-инфекции у детей первого года жизни.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное сравнительное исследование, в которое были включены пациенты первого года жизни (с 1 месяца до 11 месяцев 29 дней) независимо от сроков госпитализации и длительности заболевания: 48 больных коклюшем и 26 с острой РСВ-инфекцией.

Результаты: Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, количеству тяжелых форм ($4,6 \pm 0,5$ мес, 17% при коклюше и $4,0 \pm 0,2$ мес, 16% при РС-инфекции). Заболевание в обоих случаях начиналось подостро, однако при РС-инфекции 92% детей были госпитализированы в первые 5 суток от начала заболевания, при коклюше — на 1-й неделе периода судорожного кашля — 47,9%, на 2-й неделе — 41,7%, на 3-й неделе — 10,4%. У 52% больных РС-инфекцией отсутствовала лихорадка или (у 32%) не превышала 1–3 суток. У 41,3% пациентов она была субфебрильной ($37–38^\circ\text{C}$), у 21,1% — фебрильной ($38–39^\circ\text{C}$). У больных коклюшем дебют заболевания проходил на фоне нормальной температуры тела. У пациентов с РС-инфекцией бронхолит регистрировали в 24% случаев, обструктивный бронхит — в 60%. У больных коклюшем, 89,6% которых были не привиты и 10,4% не завершили первичный курс вакцинации, отмечался типичный приступообразный кашель с репризами. Осложнения в виде нарушений ритма дыхания регистрировали в 14,6% случаев, пневмонию — в 6,3%. Сопоставление гематологических показателей выявили высоко достоверные различия в уровнях лейкоцитоза и относительного лимфоцитоза ($p < 0,001$), а также тромбоцитоза ($p < 0,01$), с преобладанием всех показателей у больных коклюшем.

Заключение. Дифференциально-диагностическими критериями при схожести клинической картины могут являться установленные гематологические различия: выраженный лейкоцитоз за счет лимфоцитоза, нарастающего в динамике, и тромбоцитоз при коклюше и нормоцитоз с умеренным лимфоцитозом, возможной тенденцией к тромбоцитозу при тяжелой РС-инфекции.

Ключевые слова: коклюш, РС-инфекция, дети первого года жизни, лейкоцитоз с лимфоцитозом, тромбоцитоз

Pertussis and pertussis-like syndrome in young children

I. V. Babachenko^{1,2}, N. S. Tian, Yu. V. Nesterova¹

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

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

The most common infectious diseases with a risk of severe, non-smooth course and unfavorable outcome in young children, including the first year of life, are pertussis and respiratory syncytial viral infection (RSV infection), often occurring with pertussis-like syndrome.

Objective: to establish clinical and laboratory differential diagnostic criteria for pertussis and RSV infection in children of the first year of life.

Materials and methods: A retrospective comparative study was conducted, which included patients of the first year of life (from 1 month to 11 months and 29 days), regardless of the duration of hospitalization and duration of the disease: 48 patients with pertussis and 26 with acute RSV infection.

Results: The compared groups of patients were comparable in age, the number of severe forms (4.6 ± 0.5 months, 17% for pertussis and 4.0 ± 0.2 months, 16% for RSV infection). The disease in both cases began subacute, however, with RSV infection 92% of children were hospitalized in the first 5 days from the onset of the disease, with pertussis — in the first week of the period of convulsive cough — 47.9%, in the second week — 41.7%, in the third week — 10.4%. 52% of patients with RSV infection had no fever or (in 32%) did not exceed 1–3 days. In 41.3% of patients it was subfebrile ($37–38^\circ\text{C}$), in 21.1% it was febrile ($38–39^\circ\text{C}$). In patients with pertussis the onset of the disease took place against the background of normal body temperature. In patients with RSV infection, bronchiolitis was recorded in 24% of cases, obstructive bronchitis — in 60%. Patients with pertussis, 89.6% of whom were not vaccinated and 10.4% did not complete the initial course of vaccination, had a typical paroxysmal cough with reprises. Complications in the form of respiratory rhythm disturbances were recorded in 14.6% of cases, pneumonia — in 6.3%. Comparison of hematological parameters revealed highly significant differences in the levels of leukocytosis and relative lymphocytosis ($p < 0.001$), as well as thrombocytosis ($p < 0.01$), with the predominance of all indicators in patients with pertussis.

Conclusion. Differential diagnostic criteria for the similarity of the clinical picture may be established hematological differences: pronounced leukocytosis due to lymphocytosis, increasing in dynamics, and thrombocytosis in pertussis and normocytosis with moderate lymphocytosis, a possible tendency to thrombocytosis in severe RSV infection.

Keywords: pertussis, respiratory syncytial viral infection, RSV infection, children of the first year of life, leukocytosis with lymphocytosis, thrombocytosis

Для цитирования: Бабаченко И.В., Н.С. Тянь, Ю.В. Нестерова. Коклюш и коклюшеподобный синдром у детей первого года жизни. Детские инфекции. 2021; 20(4):53–59. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-53-59

For citation: Babachenko I.V., N.S. Tian, Yu.V. Nesterova. Pertussis and pertussis-like syndrome in young children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):53–59. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-53-59

Информация об авторах:

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

Тянь Наталья Сергеевна (N. Tian), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела каплевых инфекций ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; tiannatalia94@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9799-5280>

Нестерова Юлия Васильевна (Yu. Nesterova), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела каплевых инфекций ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; nester.julia@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4327-0997>

Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями с риском тяжелого, негладкого течения и неблагоприятного исхода у детей раннего возраста, в том числе первого года жизни, являются коклюш и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РС-инфекция), нередко протекающая с коклюшеподобным синдромом. В развивающихся странах летальность от коклюшной инфекции среди детей раннего возраста достигает 23% [1]. В последние 10 лет, несмотря на высокий охват прививками детей в развитых странах также сохранялась заболеваемость коклюшем с периодическими подъемами и случаями летальных исходов. В США самый высокий уровень заболеваемости коклюшем за последние 60 лет был зафиксирован в 2012 г. (48 277 случаев заболевания, из них 20 — закончились летальным исходом) [2]. Во Франции коклюш лидировал среди бактериальных инфекций по показателям смертности у детей первых трех месяцев жизни [3]. В Российской Федерации (РФ) в период 2001–2010 гг. было зарегистрировано 18 летальных исходов от коклюша, что в 3,8 раз меньше, чем в 1991–2000 гг. (69 случаев) [4]. За последнее десятилетие отмечаются единичные смертельные исходы у детей первых лет жизни: по данным ежегодных государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за 2019–2020 гг. в РФ были зарегистрированы 4 летальных случая [5, 6], однако, как показатели заболеваемости, так и летальности не отражают истинного положения дел. Прогностически неблагоприятны сочетания коклюша с острыми респираторными инфекциями, особенно обусловленными респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ).

Респираторно-синцитиальный вирус является доказанной этиологической причиной бронхита, бронхиолита и пневмонии у детей раннего возраста, особенно в возрасте до двух лет [7]. Пневмония РСВ-этиологии является второй по частоте причиной детской смертности после малярии в развивающихся странах [8]. По данным анализа более 300 исследований, в 2015 г. РС-инфекция (РС-инфекция; РСВИ) обусловила 3,2 миллиона гос-

питализаций и 118 000 смертей детей первых пяти лет [9]. РСВИ также является основной причиной младенческой и детской смертности на дому в развивающихся странах, особенно у детей с неблагоприятным преморбидным фоном [10]. По данным зарубежных и отечественных источников за период 2005–2014 гг., в этиологической структуре вирусных поражений нижних дыхательных путей (НДП) РСВ выделяли с частотой от 11% до 68% [11]. Основными факторами, влияющими на частоту выявления респираторных вирусов у детей, были возраст, уровень поражения респираторного тракта, характер респираторной патологии. По данным наших предшествующих исследований, при заболеваниях НДП у детей первого года жизни рибонуклеиновая кислота (РНК) РСВ выделялась в мазках из ротоглотки у 65% пациентов, на втором году жизни — у 52%, у детей от 2-х до 5 лет — диагноз чаще подтверждали серологически, на основании выявления IgM к РСВ [12]. Клинические проявления РСВИ также зависели от возраста: у детей до 1 года в 63% случаев регистрировали обструктивный бронхит и в 12% — бронхиолит; в возрасте от 2-х до 5-ти лет при заболеваниях НДП преимущественно — пневмонию [12].

При проведении многоцентрового наблюдательного исследования в период 2015–2016 гг. в различных регионах РФ (Санкт-Петербург, Архангельск, Казань, Саратов), включавшего 991 ребенка первого года жизни с клиникой тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), было установлено, что в этиологической структуре ОРВИ у госпитализированных больных в 33% случаев выявляли РСВ [7]. Клиническое течение РС-инфекции характеризовалось большей частотой развития бронхиолита (29,4%, $p < 0,01$) по сравнению с ТОРИ другой этиологии, чаще лечение больные получали в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (15,9%) и нуждались в кислородной поддержке (13,8%), что подчеркивает важность этиологической диагностики для раннего прогнозирования возможных рисков развития ТОРИ у пациентов раннего возраста [7].

Пандемия новой коронавирусной инфекции за счет введения противоэпидемических мероприятий обусловила снижение всех «управляемых» каплевых инфекций, в том числе коклюша (рис. 1).

Снижение показателей заболеваемости коклюшем в 2020 г. не отражает улучшения эпидемиологической ситуации, но скорее обусловлено трехлетней периодичностью заболеваемости, а также мерами профилактики коронавирусной инфекции (масочный режим, разобщение детских коллективов, соблюдение дистанции, мытье рук). Однако, имевшие место нарушения графика плановой вакцинации детей, отмечавшиеся с марта по октябрь 2020 г., создают угрозу дальнейшего увеличения числа заболевших детей при ослаблении изоляционных и противоэпидемических мероприятий на фоне улучшения эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции.

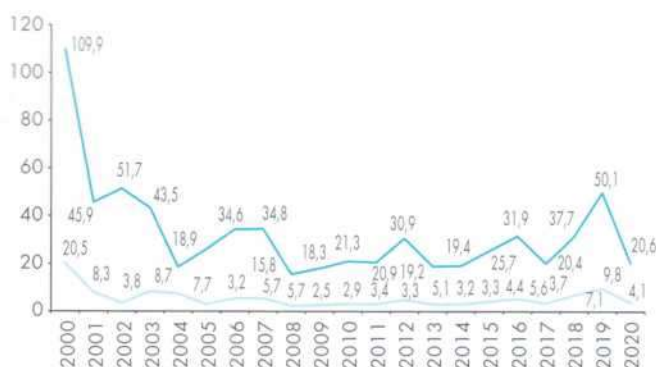


Рисунок 1. Показатели заболеваемости коклюшем в России в 2000–2020 гг.

Figure 1. Pertussis incidence rates in Russia in 2000–2020

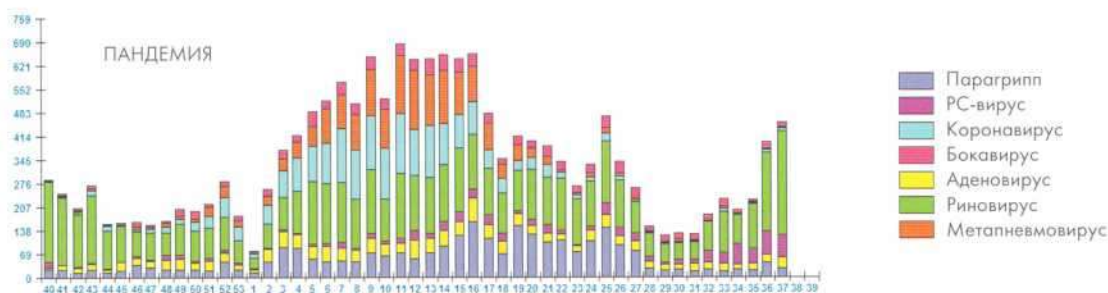


Рисунок 2. Этиологическая структура ОРВИ негриппозной этиологии в РФ в период пандемии COVID-19 (по результатам ПЦР диагностики) (https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/year=2021&week=37,43)

Figure 2. Etiological structure of ARVI of non-influenza etiology in the Russian Federation during the COVID-19 pandemic (based on the results of PCR diagnostics)

Пандемия COVID-19 существенно повлияла также на частоту и структуру ОРВИ (рис. 2). Если в допандемический период в этиологической структуре, по данным сайта НИИ Гриппа им А.А. Смородинцева, доминировали РСВ и риновирус, то в период разгара, на пике волн пандемии количество выделяемых респираторных вирусов резко уменьшалось и в циркуляции достоверно доминировал риновирус. В начале 2021 г. на фоне временного снижения регистрации COVID-19 чаще стали выделять не только риновирусы, но также бока- и метапневмовирусы, тропные к эпителию НДП.

РСВ начали регистрировать в небольшом количестве с февраля 2021 г., причем доля его начала расти с 37 недели и после 40 недели составляет 1/3 от всех выделяемых вирусов, лишь незначительно уступая риновирусам.

В структуре ТОРИ в 2021 г. вновь стали регулярно определяться РСВ, причем их доля в октябре (с 40 по 43 недели) 2021 г. составляла от 30 до 50%.

Таким образом, анализ эпидемиологических данных доказывает актуальность обеих проблем, что требует их изучения, разработки дифференциально-диагностических критериев и внедрению мер профилактики.

Цель работы установить дифференциально-диагностические критерии коклюша и РСВ-инфекции у детей первого года жизни.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное сравнительное исследование на базе клиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» г. Санкт-Петербурга. В сравнительное исследование были включены пациенты первого года жизни (с 1 месяца до 11 месяцев 29 дней) независимо от сроков госпитализации и длительности заболевания: 48 больных коклюшем и 26 с острой РСВ-инфекцией. Пациенты включались в исследование в допандемический период 2016–2019 гг.

Диагноз коклюш устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных, типичных гематологических изменений, подтверждали исследованием мазков из носоглотки методом ПЦР в режиме РВ ПЦР с помощью тест-систем «АмплиСенс® *Bordetella multi-FL*» (ИнтерЛаб-

Сервис, Москва) и бактериологическим методом и/или реакцией агглютинации (РА) с коклюшным и паракоклюшным диагностикумом.

Критерии тяжести коклюша оценивали с учетом комплекса признаков: частота и характер приступов кашля, наличие рвоты после кашля, выраженность симптомов кислородной недостаточности, длительность предсудорожного периода, состояние больного между приступами, наличие специфических и неспецифических осложнений, характерных гематологических изменений.

Критериями тяжести респираторно-синцитиальной вирусной инфекции были выраженность дыхательной недостаточности, лихорадки, уровень поражения дыхательных путей.

Выявление респираторных вирусов в мазках из носоглотки у больных первого года жизни с поражением нижних дыхательных путей осуществляли методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11258). Метод выявляет специфические фрагменты нуклеиновых кислот возбудителей ОРВИ: РНК респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, метапневмовируса, риновирусов, а также ДНК аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов.

Обследование всех пациентов в первые сутки госпитализации в стационар включало клинический анализ крови с анализом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ, общий анализ мочи, бактериологические посевы для идентификации микробиоты носо- и ротоглотки. По показаниям для уточнения характера осложнений дифференцированно назначалось рентгенологическое обследование органов грудной клетки, придаточных пазух носа, дети были осмотрены оториноларингологом.

Показатели крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе XP-300 (Sysmex, Япония). Подсчет лейкоцитарной формулы проводили с помощью микроскопа Микмед-6 (ЛОМО, Россия).

Математико-статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием персонального компьютера и табличного редактора Excel и:

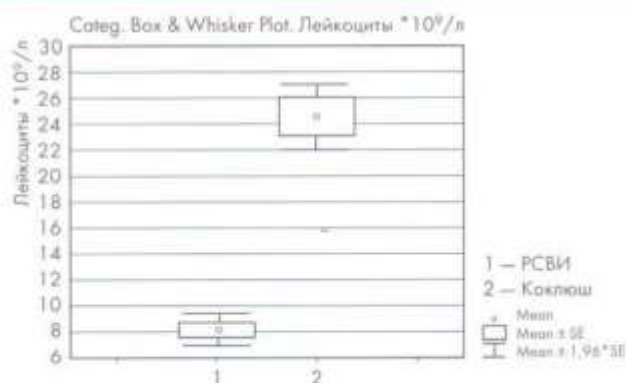


Рисунок 3. Количество лейкоцитов у больных с острой РС-инфекцией и коклюшем при поступлении в стационар ($10^9/\text{л}$)
Figure 3. The number of leukocytes in patients with acute RS infection and pertussis on admission to the hospital ($10^9/\text{l}$)

состава офисного приложения Windows с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» таблично-го редактора Excel, а также процедур модуля Basic Statistics/Tables (Базовые статистики и таблицы) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Определяли средние значения признака и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий средних значений признака при нормальном его распределении использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. При распределении признаков отличным от нормального, для оценки значимости различия использовали критерий Манна-Уитни. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ показал, что на момент госпитализации средний возраст больных коклюшем первого года жизни составил $4,6 \pm 0,5$ мес., больных РС-инфекцией — $4,0 \pm 0,2$ месяца. Распределение по полу больных коклюшем первого года жизни равномерное (23 мальчика и 25 девочек), среди пациентов с острой РСВИ преобладали мальчики (17 человек против 9 девочек). Сопоставление по степени тяжести показало, что среди наблюдавшихся пациентов, больных коклюшем средней степени тяжести было 83%, тяжелой — 17%; среди больных острой РС-инфекцией — 76% и 16% соответственно, у 8% диагностировали легкую форму заболевания.

Необходимо отметить, что даже у детей первого года жизни оба заболевания развивались подостро, однако 92% пациентов с острой РСВИ поступали в стационар в первые 5 дней от начала заболевания, причем в первые трое суток — 52%, на 4–5 сутки — 40%, на 6 сутки и позднее — 8%. Все больные коклюшем были госпитализированы в период разгара заболевания: на первой неделе периода судорожного кашля (ПСК) — 47,9%, на второй неделе — 41,7%, на 3-й неделе ПСК — 10,4%. Весь предсудорожный (катаральный) период дети находились дома, получая лечение по поводу острого респиратор-

ного заболевания, даже при наличии кашляющих членов семьи.

Клинические проявления острой РС-инфекции у детей первого года жизни характеризовались отсутствием лихорадки и интоксикации у 52% больных, у 32% она сохранялась в течение 1–3 суток, у 16% — в течение 4–6 дней. Средняя температура тела у больных детей составила $37,3 \pm 0,7^\circ\text{C}$, однако у 41,3% пациентов она была субфебрильной ($37–38^\circ\text{C}$), у 21,1% — фебрильной ($38–39^\circ\text{C}$), гиперпиретической (выше 39°C) не было зарегистрировано ни у одного ребенка.

Как уже было показано нами ранее [12], структура поражения нижних дыхательных путей различалась в зависимости от возраста. У детей первого года жизни чаще, чем в других возрастных категориях диагностировали обструктивные поражения бронхов: бронхолит (24%) и обструктивный бронхит (60%). Простой бронхит диагностировали в 8% случаев, как и отсутствие поражения НДП. Пневмонию в анализируемой группе детей не выявляли, однако это объясняется небольшой выборкой пациентов, вошедшей в настоящее сравнительное исследование. Ранее проведенный нами анализ, основанный на обследовании большой выборки детей (327 чел) первого года жизни с подтвержденной РСВИ, позволяет оценить частоту развития различных поражений НДП и развития осложнений, требующих лечения в ОРИТ [7]. Анализ клинического течения заболевания у наблюдавшихся детей в возрасте первого года жизни показал, что по сравнению с ОРВИ другой этиологии, РСВИ достоверно чаще ($p < 0,01$) приводит к развитию бронхолита (96/327; 29,4%), пневмонии (77/327; 23,5%), чем другие респираторные вирусные инфекции. Пациенты с острой РС-инфекцией чаще переносят тяжелые формы заболевания, требуют кислородной поддержки (45/327; 13,8%) и лечения в условиях ОРИТ (52/327; 15,9%) в связи с развитием дыхательной недостаточности (ДН) 1–2 степени [7].

Анализ клинической картины коклюша у детей первого года жизни в современных условиях показал, что в этой группе пациентов коклюш сохраняет все типичные клинические и гематологические проявления, так как болеют преимущественно (89,6%) не привитые или не завершившие первичный курс вакцинации дети (10,4%) [13]. Период разгара коклюша характеризовался частым приступообразным кашлем ($18,0 \pm 0,8/\text{сутки}$) с репризами, средней продолжительностью $14,5 \pm 0,9$ секунд, что достоверно ($p < 0,01$) превышало частоту и длительность приступов у детей старше 7 лет и свидетельствовало о большей тяжести заболевания. У детей в возрасте до 1 года отмечали развитие специфических осложнений, чего не регистрировали в более старших возрастных группах. Частота осложнений коклюша пневмонией достоверно не отличалась от пациентов старших возрастных групп (6,3%), в том числе старше 7 лет (4,2%; $p > 0,05$) [13]. Частота осложнений коклюша в целом соответствовала ранее представленному нами анализу клинических проявлений и осложнений типичной формы коклюша у 536 детей, госпитализированных в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга в тече-

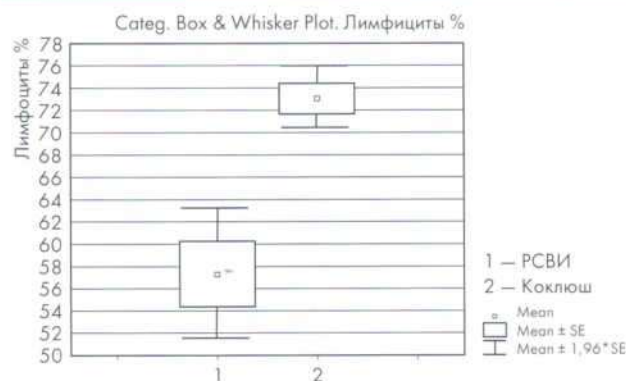


Рисунок 4. Доля лимфоцитов (%) в гемограммах больных РС-инфекцией и коклюшем

Figure 4. The proportion of lymphocytes (%) in hemograms of patients with acute RS infection and pertussis

ние 2015–2017 гг: нарушения ритма дыхания — 11,6%, пневмония — 6,2% [14].

Общность клинических проявлений коклюша и РСВИ, характеризующихся у детей первого года жизни наличием приступообразного кашля, обилием разнокалиберных влажных хрипов, а в ряде случаев и двусторонних сухих хрипов в легких, тимпанический оттенок перкуторного звука за счет развития эмфиземы легких в случае обоих заболеваний потребовало провести сравнительное исследование гематологических показателей при вирусной и бактериальной инфекции, характеризующихся лимфоцитозом. На рисунке 3 представлены средние уровни лейкоцитов при поступлении в стационар пациентов первого года жизни с острой РС-инфекцией и коклюшем.

Данные, представленные на рисунке 3, свидетельствуют о высоко достоверном различии ($p < 0,001$) уровней лейкоцитоза: нормоцитоз при острой РСВИ и выраженный лейкоцитоз при коклюше.

Уровень лимфоцитоза (%), представленный на рисунке 4, также достоверно ($p < 0,001$) различается у больных РС-инфекцией и коклюшем.

Сравнительное исследование показало, что важным дифференциально-диагностическим признаком коклюша и РС-инфекции, протекающей с коклюшеподобным синдромом у детей первого года жизни, является выраженный лейкоцитоз с лимфоцитозом и нормоцитоз с незначительным лимфоцитозом или соответствующим возрасту количеством лимфоцитов в дебюте или разгаре заболевания.

В работе Ю.В. Нестеровой (2021) впервые в отечественной литературе было доказано наличие тромбоцитоза у больных коклюшем детей первого года жизни, уровень которого прямо коррелировал с количеством лейкоцитов ($r = 0,64$; $p < 0,001$), что позволило рассматривать тромбоцитоз не только как гематологический маркер коклюша, но и, возможно, прогностический критерий тяжести [13, 15]. На рисунке 5 представлено сравнительное количество тромбоцитов у больных РС-инфекцией и коклюшем. Обращает на себя внимание достоверное

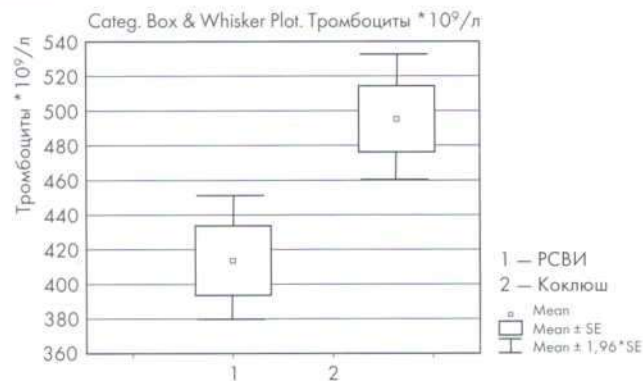


Рисунок 5. Количество тромбоцитов у больных с острой РС-инфекцией и коклюшем при поступлении в стационар ($10^9/\text{л}$)

Figure 5. The number of platelets in patients with acute RS infection and pertussis on admission to the hospital ($10^9/\text{l}$)

($p < 0,01$) различие количества тромбоцитов в остром периоде РС-инфекции и коклюша.

По мнению некоторых авторов, у детей первых двух лет жизни, особенно при РС-инфекции, вызванной вирусом типа В, в 39% случаев также может отмечаться тромбоцитоз, что также наблюдалось при риновирусной инфекции (22,6%) и парагриппе (21,8%), но не при аденовирусной инфекции или гриппе. Для Эпштейна-Барр-вирусной или цитомегаловирусной инфекции с поражением нижних дыхательных путей, напротив, характерна тромбоцитопения [16].

Отмечают также, что максимальный тромбоцитоз развивается на 2–3 неделях заболевания в результате длительного воспалительного процесса в бронхах, обусловленного повышением эндогенной продукции тромбопоэтина, интерлейкинов 6, 8, 1 β , фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α). У пациентов с высоким уровнем тромбоцитоза отмечали большую тяжесть и длительность заболевания с явлениями обструкции («визингами») и диспноэ. У больных коклюшем нельзя также исключить воздействие коклюшного токсина, а также более поздние сроки обследования и большую длительность заболевания, а также возможность постреконвалесцентного выделения *Bordetella pertussis*, фрагменты ДНК которой мы выявляли у некоторых реконвалесцентов коклюша и контактных лиц в течение 5–6 месяцев [14, 15].

Необходимо отметить, что именно РСВ и риновирусы считают триггерами развития бронхиальной астмы, а у реконвалесцентов коклюша возможно формирование гиперреактивности бронхов, способствующее длительному сохранению кашля и требующее дальнейшего наблюдения пульмонологом [15].

Особенно неблагоприятно протекает заболевание у не привитых от коклюша детей первого года жизни в случае сочетания коклюша и РС-инфекции.

Клинический пример неблагоприятного исхода у девочки в возрасте 3 месяцев, родившейся на сроке 31 недели гестации с массой 1500 г, с первых суток находившейся в тяжелом состоянии за счет незрелости и нарастающей дыхательной недостаточности и получавшей терапию (ИВЛ, курсурф) по поводу «Гипоксиче-

ски-ишемического поражения ЦНС; синдрома дыхательных расстройств и др.». Выписана из отделения перинатального центра в возрасте 2 месяцев с рекомендациями продолжать ингаляционную терапию пульмикортом и беродуалом. Через 10 дней девочка госпитализирована в инфекционный стационар из семейного очага коклюша, где в течение 1 месяца болел непривитой старший ребенок 1 года 3 месяцев с приступообразным кашлем на фоне нормальной температуры тела. В семье имел место также очаг острой РС-инфекции, впоследствии подтвержденной при жизни ребенка выявлением РНК вируса из носоглоточного мазка и посмертно при гистологическом исследовании тканей легких и бронхов. РСВ обусловил остро развившийся на фоне кратковременного повышения температуры бронхолит в дебюте коклюша, а также интерстициальное поражение легких. Заболевание протекало на фоне тяжелых проявлений бронхолегочной дисплазии — «сотовое легкое»; пневмосклероз, бронхоэктазы, интерстициальная эмфизема были выявлены у девочки посмертно. Ребенок относился к группе риска по тяжелой РС-инфекции: он был недоношенным (менее 35 недели гестации и страдал бронхолегочной дисплазией). Тяжелая степень тяжести коклюша у девочки клинически проявлялась частыми (до 40 раз за сутки) приступами кашля с цианозом лица, повторными задержками дыхания, выраженным лейкоцитозом (до $85,7 \times 10^9/\text{л}$) на фоне нормальной СОЭ и незначительного увеличения уровня СРБ (до 3,7 мг/дл). Фатальное снижение сатурации описано на фоне приступов кашля (SpO_2 — 37%), которые сопровождались апноэ и привели к остановке сердечной деятельности и летальному исходу, чему также способствовала тяжелая РС-инфекция, ответственная за формирование острого респираторного дистресс-синдрома взрослого типа (ОРДСв) (гиалиновых мембран) и также внесшая существенный вклад в танатогенез у ребенка с тяжелым фоновым поражением легких.

Таким образом, несмотря на важность дифференциальной диагностики двух наиболее актуальных инфекций у детей первого года жизни, протекающих с приступообразным кашлем, осложняющимися нарушениями ритма дыхания, в ряде случаев пневмонией, ОРДСв, дыхательной недостаточностью, гипоксическим поражением ЦНС с судорожным синдромом, так как она определяет тактику антибактериальной терапии больных, необходимо проводить исследование мазков из ротоглотки на ДНК *Bordetella pertussis* и РНК РСВ.

Доказанным способом профилактики коклюша, позволяющим защитить в том числе непривитых по возрасту детей, является своевременная вакцинация не только детей декретированного возраста, но и всех окружающих ребенка детей старшего возраста и взрослых. Это требует проведения повторных ревакцинаций в течение жизни, что проводится в ряде стран мира (вторая ревакцинация детей 6 лет перед школой), а в некоторых странах (Франция, Германия, Австрия) ревакцинируют также подростков. Необходимость бустерных введений вакцин обусловлена тем, что не только поствакцинальный иммунитет теряет напряженность через 5—7 лет, но

и постинфекционный также не является пожизненным. Реактивация защиты против коклюша у детей и подростков позволяет не только предотвратить заболеваемость у привитых, но и защитить от передачи инфекции детей раннего возраста, у которых заболевание протекает тяжелее. В России в 2016 г. зарегистрирована вакцина, которой можно прививать детей старше 4 лет, подростков и взрослых. Включение бустерных вакцинаций против коклюша в Национальный календарь прививок является важной задачей практического здравоохранения, в связи с чем данный пункт был включен в стратегию развития иммунопрофилактики до 2035 года.

Эффективной вакцины против РСВ инфекции до сих пор не разработано. У детей из групп риска тяжелого течения РСВИ для проведения специфической пассивной иммунопрофилактики успешно используется Паливизумаб — гуманизированные моноклональные IgG1 антитела к эпитопу F белка-слияния РСВ. У этих антител выявлена высокоспецифичная активность против вируса, что позволяет создать высокую концентрацию в малом объеме и вводить препарат внутримышечно. Паливизумаб блокирует слияние вирусных частиц с рецепторами клетки-хозяина и распространение вируса на другие, ранее не инфицированные клетки. Препарат содержит высокотитражные мышинные антитела к РСВ. Для предотвращения иммуноопосредованных побочных эффектов мышинные антитела к A-участку F протеина РСВ заменены на фрагмент человеческого IgG. Иммунная система воспринимает Паливизумаб (гуманизированный рекомбинантный IgG) как любое другое натуральное человеческое антитело, что обеспечивает его безопасность и хорошую переносимость. Профилактика Паливизумабом проводится детям, родившимся недоношенными с гестационным возрастом менее 35 недель в возрасте до 6 месяцев, доношенным и недоношенным детям с врожденными пороками сердца и бронхолегочной дисплазией в возрасте до 2-х лет, иммунодефицитными состояниями, обусловленными различными причинами. Препарат вводится внутримышечно в дозировке 15 мг/кг один раз в месяц на протяжении 5 месяцев сезона подъема РС-инфекции.

Выводы

■ Наличие приступообразного кашля, задержек и остановок дыхания, вплоть до апноэ, признаков гипоксического повреждения мозга, включая впервые появившиеся судороги и угнетение сознания разной степени выраженности у детей первого года жизни требует в первую очередь исключения коклюша и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

■ Дифференциально-диагностическими критериями при схожести клинической картины, отсутствии репризов, четких эпидемиологических данных, могут являться установленные гематологические различия: выраженный лейкоцитоз за счет лимфоцитоза, нарастающего в динамике, и тромбоцитоз при коклюше и нормоцитоз с умеренным лимфоцитозом, возможной тенденцией к тромбоцитозу при тяжелой РС-инфекции.

■ Ранним и эффективным у детей первого года жизни методом этиологической верификации, как при коклюше, так и при РС-инфекции, является ПЦР мазков из носа/ротоглотки.

■ Методом профилактики коклюша у детей первого года жизни является активная специфическая профилактика с помощью противококлюшных вакцин, максимально и своевременно охватывающих детское население, с проведением бустерной ревакцинации детям старше 4 лет и взрослым как источникам заражения непривитых младенцев, а также пассивная для профилактики РС-инфекции — с помощью специфического иммуноглобулина против респираторно-синцитиального вируса.

Литература/References:

1. Pramono R.X., S.A. Imtiaz, E. Rodriguez-Villegas. A cough-based algorithm for automatic diagnosis of pertussis. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0162128.
2. Cohen S., A. Black, A. Ross [et al.] Updated treatment and prevention guidelines for pertussis. *JAAPA*. 2014; 27(1): P. 19–25.
3. Guillot S., G. Descours, Y. Gillet [et al.] Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* infection in newborn girl, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18 (6): 966–968.
4. Басов А.А., О.В. Цвиркун, А.Г. Герасимова, А.Х. Зекорева. Проблема коклюша в некоторых регионах мира. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2): 354–362. [Basov A.A., O.V. Tsvirkun, A.G. Gerasimova, A.H. Zekoreva. Problema koklyusha v nekotorykh regionakh mira [The problem of pertussis in some regions of the world]. *Infektsiya i Immunitet*. 2019; 9(2):354–362. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-354-362>]
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020: 299. https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 godu: Gosudarstvennyy doklad. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019: State Report]. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2020:299. (In Russ.) https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf]
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021: 256. https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2020_seb_27.05.pdf [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2020 godu: Gosudarstvennyy doklad. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State Report]. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2021:256. (In Russ.) https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2020_seb_27.05.pdf]
7. Бабаченко И.В., О.В. Самодова, В.А. Анохин [и др.]. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(3): 70–76. [Babachenko I.V., O.V. Samodova, V.A. Anohin [i dr.]. Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection in children the first year of life. *Zhurnal Infekologii*. 2018; 10(3):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-70-76>]
8. Perk Y., Özdi M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(2): 63–70.
9. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390: 946–58.
10. Caballero M.T., Polack M.T. Respiratory syncytial virus is an «opportunistic» killer (review). *Pediatric Pulmonology*. 2018 Jan; 53(5): 664–7.
11. Богданова А.В., О.В. Самодова, Н.Л. Рогущина, И.В. Щепина. Этиология респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей: современное состояние проблемы. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(2): 5–9. [Bogdanova A.V., O.V. Samodova, N.L. Rogushina I.V. Schepina. Etiologiya respiratornykh virusnykh infektsiy nizhnih dyhatelnykh putey u detey: sovremennoe sostoyanie problemy. *Zhurnal infekologii*. 2016; 8(2): 5–9. (In Russ.)]
12. Ровный В.Б., Ю.В. Лобзин, И.В. Бабаченко [и др.]. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста. *Журнал инфектологии*. 2013; 5(2): 76–81. [Rovnyy V.B., Yu.V. Lobzin, I.V. Babachenko, [i dr.]. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti respiratorno-sintsitalnoy infektsii u detey raznogo vozrasta. *Zhurnal infekologii*. 2013; 5(2): 76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-2-76-81>]
13. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(6): 98–104. [Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Skripchenko N.V. Kliniko-laboratornye osobennosti koklyusha u detey raznykh vozrastnykh grupp. *Pediatrics*. 2020; 99(6): 98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104>]
14. Бабаченко И.В., Ю.В. Нестерова, Ю.Ю. Чернышова [и др.]. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(2): 88–96. [Babachenko I.V., Yu.V. Nesterova, Yu.Yu. Chernyshova [i dr.]. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty koklyusha u detey v usloviyakh massovoy vaksinoprofilaktiki. *Zhurnal infekologii*. 2019; 11(2): 88–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96>]
15. Нестерова Ю.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей в современных условиях: Автореф. дисс. ... к.м.н. СПб, 2021: 22. [Nesterova Yu.V. Kliniko-laboratornye osobennosti koklyusha u detey v sovremennykh usloviyakh [Clinical and laboratory features of whooping cough in children in modern conditions]: abstr. PhD med. SPb, 2021:22. (In Russ.)]
16. Zheng S.Y., Q.Y. Xiao, X.H. Xie [et al.] Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Sc. Rep.*, 2016 March; 6:22964. DOI: 10.1038/srep22964

Статья поступила 10.11.21

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.

Ранний нейроборрелиоз у детей, синдром Баннварта (клинические наблюдения)

(к 30-летию Юбилею кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)

К. В. Маркова¹, Е. Ю. Скрипченко^{1,2}, Н. В. Скрипченко^{1,2}, Е. Ю. Горелик¹,
А. А. Вильниц^{1,2}, А. В. Астапова¹, Н. Ф. Пульман¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

Проблема иксодовых клещевых боррелиозов сохраняет свою актуальность в связи с повсеместной распространенностью, высокой частотой заболеваемости, особенно в Северо-Западном ФО, разнообразием клинических проявлений, а также возможностью хронизации, в том числе и у детей.

Цель: описать собственные клинические наблюдения синдрома Баннварта, развивающегося в период диссеминации возбудителя. Результаты. Синдром Баннварта является патогномоничным для боррелиоза симптомом, включающим триаду клинических проявлений: серозный менингит, одно- или двустороннее поражение лицевых нервов, полиневропатию. Своевременная клиническая и адекватная лабораторная диагностика определяют благоприятное течение заболевания.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, синдром Баннварта, полиневропатия

Early neuroborreliosis in children, Bannwart syndrome (clinical observations)

K. V. Markova¹, E. Yu. Skripchenko^{1,2}, N. V. Skripchenko^{1,2}, E. Yu. Gorelik¹, A. A. Vilnits^{1,2}, A. V. Astapova¹, N. F. Pulman¹

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

²Saint-Petersburg Pediatric Medical University, Russia Federation

The problem of ixodic tick-borne borreliosis remains relevant due to its ubiquity, high incidence, especially in the Northwestern Federal District, a variety of clinical manifestations, as well as the possibility of chronization, including in children.

Purpose: to describe our own clinical observations of Bannwart syndrome, which developed during the dissemination of the pathogen.

Results. Bannwart syndrome is pathognomonic for borreliosis symptoms, including a triad of clinical manifestations: serous meningitis, single- or bilateral lesion of facial nerves, polyneuropathy. Timely clinical and adequate laboratory diagnostics determine the favorable course of the disease.

Keywords: ixodic tick-borne borreliosis, Bannwart syndrome, polyneuropathy

Для цитирования: Маркова К.В., Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик, А.А. Вильниц, А.В. Астапова, Н.Ф. Пульман. Ранний нейроборрелиоз у детей, синдром Баннварта [клинические наблюдения]. Детские инфекции. 2021; 20(4):60-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-60-64

For citation: Markova K.V., E.Yu. Skripchenko, N.V. Skripchenko, E.Yu. Gorelik, A.A. Vilnits, A.V. Astapova, N.F. Pulman. Early neuroborreliosis in children, Bannwart syndrome [clinical observations]. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(4):60-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-60-64

Информация об авторах:

Маркова Ксения Витальевна (K. Markova), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейронных инфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; ksenija-sidorova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8652-8997>

Скрипченко Елена Юрьевна (E. Skripchenko), д.м.н., профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейронных инфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ; swave@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8789-4750>

Скрипченко Наталья Викторовна (N. Skripchenko), д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «ДНКЦИБ», заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; nli@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Горелик Евгений Юрьевич (E. Gorelik), к.м.н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего научно-исследовательским отделом нейронных инфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; e.gorelik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3130-1717>

Вильниц Алла Ароновна (A. Vilnits), д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неотложных состояний, старший научный сотрудник отдела нейронных инфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; vilnits@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

Астапова Анна Владимировна (A. Astapova), к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейронных инфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; anna-astapova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4153-4319>

Пульман Надежда Федоровна (N. Pulman), к.м.н., зав. отделением отдела нейронных инфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; niidi@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7965-7001>

Проблема иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) сохраняет свою актуальность для практического здравоохранения в связи с повсеместным распространением, высоким уровнем заболеваемости, особенно среди детского населения, полиморфизмом клинических проявлений, склонностью течения заболевания в латентной форме, а также высоким риском развития хронизации заболевания ввиду поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики [1–16].

Первое описание заболевания датируется серединой 1970-х годов, когда в США, в городе Лайм штата Коннектикут имела место вспышка юношеского ревматоидного артрита на фоне кольцевидной эритемы после присасывания иксодовых клещей. Название род *Borrelia* получил по фамилии французского микробиолога A. Borrel, а вид *Borrelia burgdorferi* — по имени Willy Burgdorfer, который в 1982 г. впервые вместе с Alan Barbour выделил возбудителя ИКБ. В 1984 году Рассел Джон установил принадлежность выявленной спирохеты

к роду *Borrelia*. Позднее в США, Западной Европе спирохету удалось выделить из крови, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и кожи больных с кольцевидной эритемой. В Российской Федерации ИКБ был серологически верифицирован в 1985 году в Северо-Западном регионе, и только в 1991 году была включен в официальный перечень нозологических форм [2, 13]. В настоящее время в Российской Федерации ИКБ в структуре природно-очаговых инфекций занимает основную долю (38,5%), а по распространенности и частоте регистраций в 2020 году — первое место [5].

Общепризнанно, что ИКБ вызывается различными видами боррелий (вид *Borrelia burgdorferi sensu lato* и *Borrelia myamotoi*), характеризующихся полиморфизмом клинических проявлений. Тем не менее обращает внимание, что для вида *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Borrelia burgdorferi s. l.*) свойственно поражение кожи, сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, а также высокий риск хронизации заболевания. В настоящее время вид *Borrelia burgdorferi s. l.* представлен 18 геновидами, три из которых являются основными: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*. В то время как вид *Borrelia myamotoi* по антигенным свойствам и клиническим проявлениям наиболее близок к возбудителям рецидивирующих лихорадок. Тем не менее особенности антигенной структуры различных геновидов боррелий определяют их тропность к тем или иным органам и тканям, которые являются основными мишенями воспаления. Поражение опорно-двигательной системы наиболее часто обусловлено *B. burgdorferi sensu stricto*, тогда как поражение нервной системы — с *B. garinii*, реже — с *B. afzelii*, а безэритемные формы — с *B. myamotoi*, мигрирующие эритемы и поражение сердца — с *B. afzelii* [1, 2, 4, 7, 13].

В ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России на основании многолетнего опыта лечения пациентов с этой инфекцией разработана и усовершенствована классификация ИКБ (Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Васильева Ю.П., 2020 г.) [2].

Патогномоничными симптомами иксодового клещевого боррелиоза у детей является кольцевидная или мигрирующая эритема, возникающая в месте присасывания клеща, а также синдром Баннварта, включающий следующую триаду клинических проявлений: серозный менингит, одно- или двустороннее поражение лицевых нервов, полиневропатию. Незнание этих клинических проявлений может приводить к диагностическим ошибкам.

Цель: демонстрация двух клинических наблюдений синдрома Баннварта у детей, госпитализированных в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Клиническое наблюдение 1.

Больной А., 8 лет. Из анамнеза заболевания известно, что за 2 недели до заболевания ребенок находился с родителями в Польше, где жили в лесной зоне на отдыхе. На 12 день после прогулки в лесу (1 день болезни)

родители заметили кольцевидную эритему на лице и волосистой части головы слева до 10 см в диаметре. К врачам не обращались, проводили симптоматическую терапию. В течение 5 суток кольцевидная эритема угасла. Самочувствие ребенка было удовлетворительным, жалоб не было. На 18 день болезни появилась «заложенность» левого уха. Утром на 19 день болезни появилась диффузная головная боль, рвота в утренние часы. На 20 день болезни — асимметрия лица слева, в связи с чем ребенок был госпитализирован в стационар в неврологическое отделение. При обследовании крови методом ИФА были выявлены антитела класса IgG к боррелиям, при компьютерной томографии (КТ) головного мозга патологии не выявлено. В неврологическом стационаре выставлен клинический диагноз: невропатия лицевого нерва слева. В отделении проводилась нестероидная противовоспалительная терапия, антибактериальная (амоксиклав 250 мг х 2 р/д №3) и противовирусная терапия (ацикловир 30 мг/кг/сут №5). На фоне терапии температура тела не повышалась, увеличился объем движений мимической мускулатуры. Ребенок выписан из стационара. Однако на фоне терапии сохранялась головная боль, рвота, появилась слабость в руках, ногах, боли в пояснице. Для уточнения диагноза ребенок поступил в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

При поступлении (27 день болезни) общее состояние средней степени тяжести, температура тела 36,4°C, в соматическом статусе без особенностей, физиологические отправления в норме. В неврологическом статусе выявлена асимметрия лица (лобные складки D > S, глазные щели D > S, зажмуривание глаз D > S, лагофthalm 2 мм, наморщивание носа D > S, сглаженность носогубной складки слева, отсутствие надбровного рефлекса слева, симптом Хвостека отрицательный с 2-х сторон), снижение силы мышц верхних и нижних конечностей до 4 баллов, менингеальная симптоматика (ригидность затылочных мышц (РЗМ)+), в остальном без особенностей.

При обследовании в гемограмме без воспалительных изменений. Учитывая наличие общинфекционного и общемозгового синдромов, менингеальной симптоматики (РЗМ+) проведена диагностическая люмбальная пункция. В ликворограмме плеоцитоз 266 х 10⁶/л лимфоцитарного характера, белок 1,1 г/л. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и ликворе нуклеиновые кислоты вируса клещевого энцефалита, боррелий, эрлихий, анаплазм не выявлены. Методом ИФА (кровь) выявлены антитела класса IgG к боррелиям (1,85 о.е.). На электроэнцефалографии (ЭЭМГ) выявлены признаки легкого снижения скорости проведения импульсов по сенсорным и моторным волокнам нервов верхних и нижних конечностей. Выявлены признаки умеренной невропатии лицевого нерва слева смешанного характера (поражение осевого цилиндра и миелиновой оболочки) с частичным блоком проведения по дуге мигательного рефлекса. Прогноз восстановления функ-

ции левого лицевого нерва относительно благоприятной. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) МР-признаков очаговых изменений и объемных образований головного мозга не выявлено. На электрокардиограмме (ЭКГ) неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синдром укороченного PQ. На эхокардиографии (ЭхоКГ) сердце сформировано правильно, сократительная способность миокарда в норме, диастолическая функция и центральная гемодинамика не нарушены. Дополнительная хорда левого желудочка. Рекомендован контроль ЭхоКГ через 3–4 месяца. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) без патологии.

Таким образом, на основании клинико-anamnestических данных и результатов обследования выставлен диагноз клинический основной: ранний нейроборрелиоз, синдром Баннварта (серозный менингит, невропатия лицевого нерва слева, поражение ниже уровня барабанной струны; полиневропатия) средней степени тяжести. В отделении проводилась этиотропная антибактериальная терапия (цефтриаксон 100 мг/кг/сут) в течение 21 дня с последующим введением бициллина-5 в дозе 50 мг/кг сутки, дегидратационная (диакارب 0,25 x 1 р/д утром натошак №5), нейрометаболическая (цитоплавин по 10,0/сут №7) и ноотропная терапия (пикамилон 0,02 x 3р/д №21), физиотерапия и массаж.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: нормализовалось самочувствие, головные боли, а также боли в пояснице купировались. В неврологическом статусе вырос объем движений мимической мускулатуры левой половины лица, однако сохранялась легкая асимметрия носогубной складки слева; выросла сила мышц верхних и нижних конечностей до 5 баллов, угасла менингеальная симптоматика. На 46 день болезни была проведена контрольная диагностическая люмбальная пункция с целью оценки эффективности проводимой терапии и санации ликвора, отмечалась нормализация белково-клеточного состава цереброспинальной жидкости. Заключительный клинический диагноз: ранний нейроборрелиоз, синдром Баннварта (серозный менингит, невропатия лицевого нерва слева, поражение ниже уровня барабанной струны; полиневропатия) средней степени тяжести. Ребенок (на 49 день болезни) был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, инфекциониста, невролога по месту жительства с рекомендациями: введение бициллина-5 (50 мг/кг/сут) 1 раз в месяц №5, продолжить ноотропную терапию (пикамилон 0,02 x 3 р/д №21), витамин B6 по 1 ам. x 1р/д в течение 14 дней, витамин D по 1000 МЕ/сут длительно под контролем 25(ОН)D.

При катamnестическом наблюдении через 1 месяц после выписки состояние ребенка было удовлетворительным, жалоб не было, объем мимической мускулатуры слева восстановился в полном объеме. При обследовании методом ИФА (сыворотка крови) антитела класса IgG к боррелиям сохранялись на протяжении 1 года,

при обследовании методом ИФА (сыворотка крови) антитела класса IgM и IgG к боррелиям после 1,5 лет выявлены не были. На ЭКГ без патологии.

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует затяжное течение ИКБ с развитием раннего нейроборрелиоза, синдрома Баннварта, у ребенка А. 8 лет. Поздняя диагностика боррелиозной инфекции была связана как с отсутствием настороженности у родителей в отношении возможного заражения при пребывании в лесной зоне, врачей неврологов в плане генеза невропатии лицевого нерва, развившейся в сезон инфекций, передаваемых клещами, а также поздним обращением за медицинской помощью и неадекватной терапией в неврологическом отделении с применением гормонов. В данном клиническом примере появление мигрирующей эритемы (на лице и волосистой части головы до 10 см в диаметре) на 12 день после прогулки в лесу не насторожило родителей о возможном заболевании. Только после появления асимметрии лица слева ребенок был доставлен в медицинское учреждение, где также не заподозрили ранний нейроборрелиоз. Вероятно, отсутствие химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза, неадекватная терапия при первом обращении в стационар, а также госпитализация в профильный стационар на поздних сроках заболевания (27 день болезни), способствовали прогрессированию заболевания и затяжному течению с развитием раннего нейроборрелиоза, синдрома Баннварта. Адекватное двухэтапное лечение (первый этап — цефалоспорины, второй этап — пролонгированные пенициллины) позволило добиться выздоровления, что подтверждено не только благодаря клиническому, но и лабораторному мониторингу.

Клиническое наблюдение 2.

Больной Б., 5 лет. Из анамнеза заболевания известно, что родители обнаружили у ребенка гиперемию до 5 см в диаметре за левым ухом (1 день болезни). Ребенок находился в городе Санкт-Петербурге, присасывания клеща установлено не было. Гиперемия с каждым последующим днем увеличивалась в размере, приобретая очертания кольцевидной формы. На 10 день болезни мигрирующая эритема «спустилась» на шею, появилась головная боль, рвота. На 13 день болезни появилась асимметрия лица, неполное смыкание левого века. Родители вызвали скорую медицинскую помощь, ребенок был госпитализирован в стационар в педиатрическое отделение. При обследовании в гемограмме без воспалительных изменений. Ребенок осмотрен педиатром (выставлен рабочий диагноз крапивница), консультирован неврологом (невропатия лицевого нерва), офтальмологом (лагофтальм слева), дерматологом (мигрирующая эритема). Проводилась симптоматическая терапия (антигистаминные препараты). На 14 день болезни ребенок был переведен в инфекционный стационар в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с направительным диагнозом: ИКБ?

При поступлении (14 день болезни) общее состояние средней степени тяжести, температура тела $36,6^{\circ}\text{C}$, в соматическом статусе без особенностей, физиологические отправления в норме. В неврологическом статусе выявлена асимметрия лица (лобные складки $D > S$, глазные щели $D > S$, зажмуривание глаз $D > S$, лагофтальм 3 мм, наморщивание носа $D > S$, сглаженность носогубной складки слева, отсутствие надбровного рефлекса слева, симптом Хвостека отрицательный с 2-х сторон), менингеальная симптоматика (ригидность затылочных мышц (РЗМ)+), в остальном без особенностей.

При обследовании в гемограмме лейкоциты $10,1 \times 10^9/\text{л}$ (норма), нейтрофилез до 76%, лимфопения до 20%, ускорение скорости оседания эритроцитов до 21 мм/ч. Учитывая наличие общинфекционного синдрома и менингеальной симптоматики (РЗМ+), проведена диагностическая люмбальная пункция. В ликворограмме плеоцитоз $188 \times 10^6/\text{л}$ лимфоцитарного характера, белок 0,7 г/л. Методом ПЦР в крови и ликворе нуклеиновые кислоты вируса клещевого энцефалита, боррелий, эрлихий, анаплазм не выявлены. Методом ИФА выявлены антитела класса IgM (0,42 о.е.) и IgG (1,82 о.е.) к боррелиям, антитела класса IgG (0,29 о.е.) к клещевому энцефалиту (ребенок привит против клещевого энцефалита). На ЭНМГ признаки демиелинизирующего поражения левого лицевого нерва с полным блоком проведения по дуге мигательного рефлекса. ЭНМГ признаков нарушения проведения по волокнам нервов нижних конечностей не выявлено. На ЭКГ положение электрической оси сердца полувертикальное. Миграция водителя ритма, аритмия ЧСС 56–94 уд/мин. Атриовентрикулярная диссоциация? Синдром ранней реполяризации. На ЭхоКГ сердце сформировано правильно. Брадикардия. Сократительная способность миокарда в норме. Диастолическая функция не нарушена. Размеры полостей и толщина стенок не увеличены. Морфология и кинетика клапанов не изменены. Дефекты перегородок не лоцируются. Центральная гемодинамика снижена. Дополнительная хорда левого желудочка. На ЭЭГ без патологии.

Учитывая клинико-anamnestические данные, результаты обследования, выставлен диагноз клинический основной: ранний нейроборрелиоз, «неполный» симптомокомплекс синдрома Баннварта (серозный менингит, невралгия лицевого нерва слева, поражение ниже уровня барабанной струны) средней степени тяжести. В отделении проводилась комплексная этиопатогенетическая терапия, аналогичная клиническому примеру №1. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика. Мигрирующая эритема угасла, в соматическом статусе без особенностей, физиологические отправления в норме. В неврологическом статусе положительная динамика: значительно вырос объем движений мимической мускулатуры левой половины лица, однако сохранялась легкая сглаженность носогубной складки слева. В контрольном анализе

крови (33 день болезни) без воспалительных изменений, при контрольной люмбальной пункции (33 день болезни) нормализация клеточно-белкового состава ликвора. Ребенок (на 36 день болезни) был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, инфекциониста, невролога по месту жительства с рекомендациями.

Данное клиническое наблюдение подтверждает, что у детей затяжное течение ИКБ развивается вследствие поздней диагностики. В данном клиническом примере у пациента Б. 5 лет головная боль и рвота появились на 10 день болезни, а признаки невралгии на 13 день болезни. Аналогично первому клиническому наблюдению, отсутствовала химиопрофилактика, была поздняя госпитализация в профильный стационар. Также обращает внимание, что у пациентов в двух клинических случаях были выявлены изменения на ЭКГ, которые нормализовались на фоне проводимой терапии через месяц после выписки из стационара, что согласуется с наблюдениями ряда авторов [15, 16].

Заключение

Представленные клинические случаи свидетельствуют о том, что в весенне-летне-осенний сезон появление мигрирующей эритемы у пациента, прибывшего или проживающего в эндемичном регионе по клещевым инфекциям, даже при отсутствии факта присасывания клеща, должно настораживать врачей всех специальностей о возможной реализации клещевых инфекций, в том числе ИКБ. Ряд авторов отмечают [1, 3], что присасывание клеща обнаруживается лишь в 50% случаев у пациентов, подвергшихся нападению клещей. Это обусловлено тем, что в состав слюны клещей входят анестезирующие и сосудорасширяющие вещества, антикоагулянты, а также безболезненные кратковременные укусы клещей самцов часто остаются незамеченными [1, 3]. Кроме того, приведенные клинические примеры иллюстрируют низкую информированность родителей о путях передачи и патогномичных признаках клещевых инфекций, что способствовало проведению самолечения и поздней госпитализацией в профильный стационар.

Обращает внимание, что по данным литературы [2], современная диагностика ИКБ несовершенна. Общеизвестно, что в течение первых 7–10 дней после факта присасывания клеща необходимо проводить ПЦР для определения ДНК боррелий в анализируемом материале. Тем не менее медленное деление боррелий часто не позволяет определить возбудителя в течение первых 7–10 суток от момента заражения, однако в более поздние сроки положительный результат тоже бывает крайне редок. Диагностика методом ИФА затруднена в первые недели болезни в связи с поздним синтезом специфических антител класса IgM и IgG к боррелиям. Кроме того, специфические антитела могут сохраняться годами, что не позволяет использовать данный метод для диагностики выздоровления, а также оценки давности болезни. Тем не менее считается, что метод ИФА может быть использован только для скрининга у детей с

ИКБ при различном течении. Однако риски ложноположительных результатов при ИФА, а также необходимости оценки давности инфекции привели к внедрению иммуноблота, который в Российской Федерации применяется недавно [2].

Необходимо отметить, что согласно СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28 января 2021 г. [6], профилактика ИКБ включает в себя экстренную антибиотикопрофилактику и неспецифическую профилактику клещевых инфекций (противоклещевые мероприятия, меры индивидуальной противоклещевой защиты, информационно-разъяснительная работа с населением). Экстренная антибиотикопрофилактика проводится по медицинским показаниям медицинскими организациями при обращении человека в связи с присасыванием клеща, в том числе с учетом результатов лабораторных исследований [6]. По данным Скрипченко Н.В. с соавт. [1], экстренная комплексная химиопрофилактика ИКБ с помощью последовательного назначения парентеральных цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон 50 мг/кг/сут) в течение 3 дней с последующим однократным введением пролонгированных пенициллинов в дозе 50 тыс. ЕД/кг в сочетании с приемом препарата анаферон детский (с целью профилактики сочетанного заболевания с клещевым энцефалитом) в течение 30 дней позволяет предотвратить развитие заболевания у детей в 100% случаев [1].

Все пациенты, перенесшие ИКБ, подлежат диспансерному наблюдению от 2 лет до перевода во взрослую медицинскую сеть (при хроническом течении) врачом-инфекционистом, педиатром, неврологом, а также врачами узких специальностей при органических поражениях. Основанием для снятия детей с диспансерного учета после перенесенного заболевания является отсутствие клинических проявлений заболевания, восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, а также положительная сероконверсия [2].

Литература / References:

- Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Иванова Г.П., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Пульман Н.Ф., Иващенко И.А., Балинова А.А., Мазеева Е.М. Возможности нейрометаболической терапии при нейроборрелиозе у детей. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2012; 2(9):637–640. [Scripchenko N.V., Ivanova M.V., Ivanova G.P., Vilnits A.A., Gorelik E.Yu., Pullman N.F., Ivashchenko I.A., Balinova A.A., Mazaeva E.M. Possibilities of neurometabolic therapy for neuroinfections in children. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2012; 2(9):637–640. (In Russ)]
- Иксодовый клещевой боррелиоз у детей: этиология, патогенез, диагностика, клиника, терапия и профилактика: Учебно-методическое пособие. Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург, 2021:102. [Ixodic tick-borne borreliosis in children: etiology, pathogenesis, diagnostics, clinical picture, therapy and prevention: Study guide. Ed. N.V. Skripchenko. St. Petersburg, 2021:102. (In Russ)]
- Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Ханипова Л.В., Любимцева О.А., Огошкова Н.В., Антонова М.В., Бельтикова А.А. Иксодовые клещевые боррелиозы (обучающий модуль). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014; 4(9): 57–81. [Kashuba E.A., Drozdova T.G., Khanipova L.V., Lyubimtseva O.A., Ogoshkova N.V., Antonova M.V., Belikova A.A. Ixodic tick-borne borreliosis (training module). *Infectious Diseases: News, Opinions, Education*. 2014; 4(9): 57–81. (In Russ)]
- Нейроборрелиоз у детей (коллективная монография). Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: «Тактик-Студия», 2015: 856. [Neuroinfection in children. Ed. N.V. Skripchenko. St. Petersburg: «Tactic-Studio», 2015:856. (In Russ)]
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021: 256. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021:256. (In Russ)]
- СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28 января 2021 г. [SP 3.3686-21 «Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases» January 28, 2021. (In Russ)]
- Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю. Анализ эффективности иммунотерапии раннего и позднего нейроборрелиоза у детей. Инфекционные болезни. 2021; 19(2):83–94. [Scripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Vilnits A.A., Gorelik E.Yu. Analysis of the effectiveness of immunotherapy for early and late neuroborreliosis in children. *Infectious Diseases*. 2021; 19(2): 83–94. (In Russ)]
- Cadavid D., Auwaerter P.G., Rumbaugh J., Gelderblom H. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 12:CD006978. doi: 10.1002/14651858.CD006978.pub2.
- Dersch R., Freitag M.H., Schmidt S., et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis — a systematic review. *Eur J Neurol*, 2015; 22:1249–1259.
- Gasmi S., Ogden N.H., Lindsay L.R., Burns S., Fleming S., Badcock J., Hanon S., Gaulin C., Leblanc M.A., Russell C., Nelder M., Hobbs L., Graham-Derham S., Lachance L., Scott A.N., Galanis E., Koffi J.K. Surveillance for Lyme disease in Canada: 2009–2015. *Can Commun Dis Rep*. 2017 Oct 5; 43(10):194–199. doi: 10.14745/ccdr.v43i10a01.
- Koster M.P., Garro A. Unraveling Diagnostic Uncertainty Surrounding Lyme Disease in Children with Neuropsychiatric Illness. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2018 Jan; 27(1):27–36. doi: 10.1016/j.chc.2017.08.010. Epub 2017 Oct 21.
- Kullberg B.J., Vrijmoeth H.D., van de Schoor F., Hovius J.W. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020 May 26; 369:m1041. doi: 10.1136/bmj.m1041.
- Mead P.S. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun; 29(2):187–210. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.010.
- Nyktyuk S., Klymnyuk S., Padobivsky S., Levenets S., Stelmakh O. Lyme borreliosis — endemic disease in children of ternopil region. *Georgian Med News*. 2020 Oct; (307):95–104.
- Robinson M.L., Kobayashi T., Higgins Y., et al. Lyme carditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29:255–268.
- Schoen R.T. Lyme disease: diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 May; 32(3):247–254. doi: 10.1097/BOR.0000000000000698.

Статья поступила 18.11.21

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

30 лет на службе во благо здоровья детей: учим, лечим, пишем, творим

(К 30-ЛЕТИЮ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП и ДПО
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА МИНЗДРАВА РОССИИ)

Н. В. Скрипченко^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье, посвященной 30-летию со дня основания кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета Минздрава России, изложена история создания и развития кафедры. Отражены итоги всесторонней деятельности кафедры: образовательной, научно-исследовательской, организационно-методической, лечебно-диагностической и консультативной. Описаны основные направления и результаты научной работы, их эффективность при внедрении в практическое здравоохранение. Представлены учебно-методические разработки кафедры, изданные за последние годы, являющиеся важным пособием для повышения профессионального уровня врачей.

Отмечено, что повышая образовательный уровень медицинского персонала, кафедра способствует совершенствованию качества оказания медицинской помощи детям, тем самым не только принимает участие в улучшении демографической ситуации в стране, но и в обеспечении ее Национальной безопасности.

Ключевые слова: кафедра инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета, инфекционные болезни

30 years of service for the health of children: we teach, we treat, we write, we create

(to the anniversary of the Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Postgraduate
and Additional Professional Education of the St. Petersburg State Medical Pediatric University of the Ministry of Health of Russia)

N. V. Skripchenko

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, FMBA of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

The article, dedicated to the 30th anniversary of the founding of the Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of the St. Petersburg State Medical Pediatric University of the Ministry of Health of Russia, outlines the history of the creation and development of the department. The results of the comprehensive activities of the department are reflected: educational, research, organizational and methodological, treatment and diagnostic and advisory. The main directions and results of scientific work, their effectiveness when introduced into practical health care are described. The educational-methodical developments of the department, published in recent years, are presented, which are an important tool for improving the professional level of doctors. It is noted that by increasing the educational level of medical personnel, the department contributes to improving the quality of medical care for children, thereby not only taking part in improving the demographic situation in the country, but also in ensuring its national security.

Keywords: Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Medical Pediatric University, infectious diseases

Для цитирования: Скрипченко Н.В. 30 лет на службе во благо здоровья детей: учим, лечим, пишем, творим. Детские инфекции. 2021; 20(4):65-71.
doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-65-71

For citation: Skripchenko N.V. 30 years of service for the health of children: we teach, we treat, we write, we create. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):65-71. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-65-71

Информация об авторах:

Скрипченко Наталья Викторовна (N. Skripchenko, MD, Professor), заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПб ГПМУ Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; snv@niidi.ru; http://orcid.org/0000-0001-8927-3176

В 2021 году исполняется 30 лет со дня основания кафедры инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГОУ ВПО СПбГПМА Минздрава России. Кафедра была создана 4 февраля 1991 года по инициативе ректора ЛПМИ д.м.н. профессора Вячеслава Петровича Алферова и на основании решения Министерства Здравоохранения РФ. Основателем кафедры и первым ее заведующим была директор НИИ детских инфекций д.м.н. профессор Вера Васильевна Иванова. Основной базой кафедры стала клиника НИИ детских инфекций (НИИДИ). При формировании кадрового состава кафедры В.В. Иванова руководствовалась принципом профильной ориентации преподавателей, т.е. каждую проблему преподавал

руководитель профильного научного отдела НИИДИ, имеющий смежные специализации. К примеру — проблему нейроинфекций освещали преподаватели неврологи-инфекционисты, проблему вакцинопрофилактики — инфекционисты-иммунологи, проблему кишечных инфекций — инфекционисты-гастроэнтерологи, проблему гепатитов — инфекционисты-гастроэнтерологи-гепатологи, проблему каплевых инфекций — инфекционисты-пульмонологи-аллергологи. Подобный подбор кадров был уникальным и чрезвычайно эффективным, поскольку позволял профессорско-преподавательскому составу кафедры умело оперировать данными междисциплинарных связей, преломляя их к профильной патологии. Это и стало визитной карточкой всей последующей творческой деятельности кафедры



Фото 1. Сотрудники кафедры: слева направо (нижний ряд): профессора Бабаченко И.В., Харит С.М., Скрипченко Н.В. (зав. кафедрой), Горячева Л.Г., второй ряд: доценты Рогозина Н.В., Левина А.С., Вильниц А.А., Иванова Р.А., Бехтерева М.К., Рулева А.А.; лаборанты: Фивейская Н.В., Тихомирова К.К.

и это определяло и определяет востребованность кафедры, ее индивидуальность. Обязательное включение с 1993 года в программу профессиональной переподготовки врачей основ вакцинопрофилактики, тактики разработки индивидуальной программы вакцинации детей, в том числе и с хронической патологией, иммунодефицитными состояниями, детей групп риска, явилось еще одной особенностью и «визитной карточкой» кафедры. Осознание того, что повышая профессиональный уровень врачей по вопросам инфекционных болезней и иммунопрофилактики, без вовлечения в этот процесс среднего медицинского персонала проблему совершенствования оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией не решить. В этой связи с 1996 года на кафедре были разработаны программы профессиональной переподготовки медицинских сестер по профильным вопросам. Причем образование среднего персонала поликлинического звена отличалось от стационарного. Эти циклы обучения стали пользоваться высокой популярностью, которая сохраняется до настоящего времени.

В организацию, становление и развитие кафедры огромный вклад внесли к.м.н. Фарафонтова Елизавета Григорьевна, д.м.н. профессор Сорокина Маргарита Николаевна, д.м.н. профессор Цыбульский Эдуард Кузьмич, д.м.н. профессор Железникова Галина Федоровна, к.м.н. Косенко Лариса Максимовна, Кошиль Елена Михайловна, Кованов Константин Борисович, Чупрак Валентина Васильевна, Камальдинова Эльмира Гаязовна, к.м.н. Курбатова Галина Павловна, к.м.н. Осипова Галина Ивановна, к.м.н. Корженевская Татьяна Борисовна, Сергеева Ольга Юрьевна. С момента открытия кафедры и в последующем на ней работали д.м.н. Ольга Викторовна Родионова, к.м.н. Мурavyева Наталья Николаевна, к.м.н. Кошечева Юлия Владимировна, Любков Анастольевна Кириленко, д.м.н. профессор Тихомирова Ольга Вячеславовна, к.м.н. Пономарева Марина Александровна, к.м.н. Ушакова Галина Михайловна, д.м.н. Иванова Галина Петровна, к.м.н. Сиземов Алексей Николаевич.

Огромный вклад в становление и развитие кафедры в 90-е годы прошлого столетия внесли ректор ЛПМИ д.м.н., профессор Алферов Вячеслав Петрович и декан факультета повышения квалификации врачей д.м.н., профессор Тихвинский Свет Борисович. Бесценную помощь в организации образовательной деятельности кафедры в эти годы

оказывали проректоры и деканы факультета з.д.н. РФ, д.м.н., профессор Орел Василий Иванович и д.м.н., профессор Суслова Галина Анатольевна. Член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Вера Васильевна Иванова возглавляла кафедру до ноября 2008 года, а с 1 ноября 2008 года (Приказ № 2142 от 29.10.2008) передала руководство кафедрой своей ученице — доктору медицинских наук, профессору Наталье Викторовне Скрипченко, которая бережно хранит традиции, заложенные своим учителем.

В настоящее время на кафедре работает 4 профессора, 7 доцентов, 1 ассистент, 3 старших лаборанта (фото 1).

В настоящее время средний возраст сотрудников кафедры составляет 46 лет. Остепененность профессорско-преподавательского состава кафедры составляет 99%. На кафедре работают 6 докторов медицинских наук, из них 3 профессора и 1 заслуженный деятель науки РФ. Весь профессорско-преподавательский состав кафедры имеет сертификат инфекциониста и педиатра, а трое дополнительно и сертификат невролога, двое — дополнительно сертификат аллерголога-иммунолога, двое — дополнительно сертификат гастроэнтеролога. 9 сотрудников имеют высшую квалификационную категорию по инфекционным болезням, 3 сотрудника — по неврологии. Это сплоченный коллектив единомышленников, способный решать любые производственные вопросы на высоком профессиональном уровне. Следует отметить, что, по-прежнему, на кафедре сохраняется принцип «специализации» в образовательном процессе. Так, Скрипченко Наталья Викторовна — заведующая кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор (на кафедре с 1993 года) — ведет курс нейроинфекций (менингококковая инфекция, острые вялые параличи, энтеровирусная инфекция, клещевые инфекции, серозные менингиты, клещевые инфекции, септический шок); Харит Сусанна Михайловна — профессор кафедры, д.м.н. (на кафедре с 1991 года) — ведет курс вакцинопрофилактики, иммунологии вакцинального процесса, иммунодефицитных состояний; Горячева Лариса Георгиевна — профессор кафедры, д.м.н. (на кафедре с 1991 года) — ведет курс вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи, ВИЧ-инфекцию, аутоиммунные гепатиты, инфекционные гепатиты; Бабаченко Ирина Владимировна — профессор кафедры, д.м.н. (на кафедре с 2009 года) — ведет курс респираторных и рекуррентных инфекций, коклюша, малярию, новую коронавирусную инфекцию; Рогозина Наталья Васильевна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2009 года) — ведет курс вирусных гепатитов с энтеральным путем передачи, дифференциальную диагностику желтух; Бехтерева Мария Константиновна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2002 года) — ведет курс бактериальных кишечных инфекций, холеру, эсикозы, иерсиниозы; Вильниц Алла Ароновна — доцент кафедры, д.м.н. (на кафедре с 2018 года) — ведет курс нейроинфекций (бактериальные гнойные менингиты у детей, в том числе раннего возраста, неотложные состояния, вирусные энцефалиты, демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей); Иванова Регина Анатольевна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2017 года) — ведет курс врожденных инфекционных заболеваний, экзантемных инфекций, столбняк, бешенство; Комарова Анна Михайловна — ассистент кафедры (на кафедре с 2018 года) — ведет курс вирусных диарей и функциональных нарушений ЖКТ, тестовый контроль слушателей; Рулева Анна

Александровна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2018 года) — ведет курс вакцинации зарубежными вакцинами, вакцинации детей групп риска); Левина Анастасия Сергеевна — доцент кафедры, к.м.н. (на кафедре с 2009 года) — ведет курс герпесвирусных инфекций, синдром инфекционного мононуклеоза, лечение респираторных инфекций, дифтерию); Фивейская Наталья Владимировна — лаборант кафедры (на кафедре с 2009 года) — координирует хозяйственное обеспечение учебного процесса; Тихомирова Ксения Кирилловна — старший лаборант кафедры (на кафедре с 2020 года) — курирует организационные вопросы образовательного процесса.

Решением Ученого совета университета протокол №6 от 25.02.2013 (приказ №250 от 01.03.2013) внесены изменения в наименование кафедры. Кафедра стала называться: кафедра инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования (ФП и ДПО). В связи с производственной необходимостью с 2013 года учебная работа на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО стала проводиться не только по УМК «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный), но и по новому УМК «Актуальные вопросы педиатрии и инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный). Производственная необходимость разработки последнего была связана с тем, что во многих детских инфекционных стационарах РФ работают врачи, имеющие сертификат педиатра, а не инфекциониста. Безусловно, новой страницей в истории кафедры стала работа в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Несмотря на пандемию и введение строгих ограничительных мер, кафедра продолжала учебную работу, но в дистанционном режиме, который, безусловно, имеет свои преимущества, поскольку существенно возрастает охват обучающихся. В то же время, отсутствие прямого контакта со слушателями и обучения «у постели больного» делает образовательный процесс недостаточно эффективным.

Основной деятельностью на кафедре является образовательная деятельность в сфере среднего, высшего, послевузовского и дополнительного профессионального образования. Кроме того, сотрудниками кафедры осуществляются научно-исследовательская, лечебно-диагностическая и консультативная деятельность, организационно-методическая работа с органами практического здравоохранения. Основной клинической и научной базой кафедры со дня ее основания является Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России». Директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России д.м.н. Александр Николаевич Усков и Президент центра академик РАН Юрий Владимирович Лобзин оказывают всестороннюю поддержку деятельности кафедры, создают благоприятные условия для совершенствования образовательного процесса и систематически являются ее слушателями, подтверждая свою квалификацию. Клиническими базами кафедры также являются детская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, городская детская больница Святой Ольги, Детская инфекционная больница № 3, Республиканская клиническая инфекционная больница п. Усть-Ижора, Санкт-Петербургское государственное бюджетное уч-

реждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (руководитель центра и главный врач клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина д.м.н., профессор Д. А. Гусев). Разнообразие клинических баз кафедры связано с профилем госпитализации больных в городе. К примеру, в Республиканскую клиническую инфекционную больницу п. Усть-Ижора госпитализируются больные с ВИЧ-инфекцией, в Центре СПИД проводится диспансерное наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией, в ДИБ № 3 — госпитализируются больные с желтухой и гепатитами, туберкулезом, в ДКБ № 5 — больные коклюшем, ветряной оспой и т.д. Ведение образовательного процесса у постели больного является одной из незыблемых традиций кафедры, с чем связана творческая связь с другими стационарами города и области. Со своей стороны, сотрудники кафедры непрерывно оказывают практическую помощь врачам стационаров, проводя профессорские обходы и разборы больных.

На кафедре повышают квалификацию врачи-инфекционисты, педиатры, иммунологи, эпидемиологи, неврологи, семейные врачи и врачи скорой и неотложной помощи, в числе слушателей постоянно присутствуют начмеды клиник и заведующие отделениями и профильных кафедр. Ежегодно на кафедре последипломное тематическое усовершенствование проходят около 300 специалистов из различных регионов России. На кафедре инфекционных заболеваний у детей (по потребности) осуществляется последипломная переподготовка врачей и медицинских сестер по актуальным вопросам инфекционных заболеваний у детей с курсом вакцинопрофилактики. Именно авторитет сотрудников кафедры, их профессионализм привлекают врачей всех специальностей на курсы повышения квалификации. Профессионализм уважают все. Преподаватели кафедры, даже разбирая ситуационную задачу, демонстрируют логический и творческий, индивидуальный подход к больному, представляют современное видение проблемы. Кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО является уникальной, поскольку все практические занятия проводятся в специализированных отделах у постели больного по профильным нозологическим формам, здесь же осуществляются клинические разборы и преподаватели используют результаты научных разработок в учебном процессе. Проводятся выездные циклы в различные регионы РФ, а также прерывистые циклы в территориальных медицинских объединениях г. Санкт-Петербурга (поликлиники, больницы, медицинские центры, дома ребенка) и Ленинградской области. Только за последние 5 лет проведено около 60 циклов. Во время проведения циклов осуществляется постоянная консультативная помощь практическому здравоохранению. Все сотрудники кафедры в профильных отделениях Детского научно-клинического центра ФМБА России и различных отделениях СПбГПМУ постоянно осуществляют лечебную и консультативную деятельность, участвуют в профессорских обходах, в клинических разборах сложных пациентов. В различных стационарах города в 250-и консилиумах и телеконсультациях принимали участие сотрудники кафедры. От слушателей получено 9 благодарственных писем в адрес кафедры и СПбГПМУ.

Огромное внимание на кафедре уделяется научной работе, которая проводится, в том числе и в рамках творческого сотрудничества с ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Республиканской клинической инфекционной больницей

Усть-Ижора, ДИБ №5 им. Н.Ф. Филатова, ДИБ №3, Центром профилактики инфекционных заболеваний и ВИЧ-инфекций, с НИИ ИЭМ РАН, с НИИ мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, с НИИ питания, с НИИ гриппа РАН им. А.А.Сморodinцева, с общественными ассоциациями неврологов, педиатров-инфекционистов.

Научная работа проводится в рамках темы НИР «Прогноз течения и исходов актуальных инфекционных заболеваний у детей» (2017–2021). Только за последние годы получены следующие результаты научной работы:

установлено, что среди госпитализированных детей с кишечными инфекциями частота развития осложнений составляет 90%, а среди осложнений до 95% случаев приходится на синдром дегидратации, частота развития хирургических осложнений не превышает 1%; разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики осложнений инфекционных диарей бактериальной и вирусной этиологии у госпитализированных детей, предполагающей в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью (1–2 день и 4–7 дни болезни), наличия коморбидных состояний (белково-энергетическая недостаточность, наличие очагов хронической инфекции, сопутствующих острых респираторных инфекций), выраженности системного воспаления (уровни СРБ, кардиоспецифических ферментов) и оценки тяжести диареи с использованием унифицированных шкал (Кларка, Везикари, шкалы дегидратации), прогнозирование риска развития генерализации инфекции или кардиомиопатии инфекционного генеза в ранние сроки болезни; на поздних сроках болезни оценивается степень тяжести диареи, гематологические тесты (уровни лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, СРБ) и наличие органических дисфункций (поражение почек, системы гемостаза, опорно-двигательного аппарата) и прогнозируется развитие осложнений с иммунопатологическим механизмом развития;

представлены этапы перинатальной профилактики гепатита В (ГВ), включающие порядок обследования, наблюдения, а, по показаниям, и лечения беременных женщин; разработан алгоритм наблюдения беременных женщин с различными формами НВВ-инфекции; показано, что в структуре больных ХГВ дети с перинатальным инфицированием составляют до 87%; определены прогностические критерии развития НВВ-инфекции у детей на основании комплексного клинико-анамнестического, иммунологического обследования с учетом факторов матери и ребенка; разработан способ прогнозирования перинатального инфицирования и развития хронического гепатита В у детей; разработан алгоритм наблюдения и обследования детей, рожденных от матерей с НВВ-инфекцией;

выявлено, что у 54,8% детей с врожденными инфекционными заболеваниями (ВИЗ) старт вакцинации приходится на период после 3 месяцев, причем 13,2% реконвалесцентов начинают реализацию графика прививок после 1 года; показано, что тактика иммунизации детей с ВИЗ определяется не этиологическим агентом, вызвавшим данную патологию, а преобладающим, сформировавшимся синдромом: поражением ЦНС, печени, иммунопатологическими проявлениями; доказано, что проводить вакцинацию реконвалесцентов врожденных инфекционных заболеваний возможно через 1 месяц после стабилизации состояния ребенка при любом коморбидном состоянии;

установлено, что при УЗИ и ЭНМГ лицевого нерва неблагоприятным критерием прогноза восстановления функции является диаметр лицевого нерва в области ШСО $\geq 1,8$ мм, ЭНМГ кф m. orbicularis oculi $\leq 21\%$;

отработана методика измерения диска зрительного нерва с помощью УЗИ, доказана ее эффективность и определены неблагоприятные признаки повышения внутричерепного давления, что требует коррекции дегидратационной терапии;

установлено, что у детей с энцефалитами в острый период на ранних сроках заболевания имеет место достоверное повышение уровня основного белка миелина (ОБМ) и белка S100 в ЦСЖ, причем максимальные значения ОБМ до 30 (10–30) нг/мл и белка S100 до (903 (664–2184) выявляются у детей с крайне тяжелым течением энцефалитов (ЭФ), тогда как уровень ОБМ и глиального фибриллярного белка (GFAP) в ЦСЖ у детей с неблагоприятным течением составляют 12 (4,5–30) нг/мл и 0,5 (0,4–0,85) нг/мл соответственно, в отличие от пациентов с благоприятным течением 3,5 (2,8–5,6) нг/мл и 0,34 (0,28–0,41) нг/мл, соответственно ($p < 0,01$; $p < 0,05$);

выявлено, что важное значение в прогрессировании фиброза печени, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, у детей имеет активация герпесвирусов, подавление репликации которой с помощью специфической терапии способствует достижению полной биохимической ремиссии;

выявлено, что частота гомозиготного носительства аллеля G (GG) BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D достоверно чаще до 75 % ($p < 0,01$) наблюдается у детей с крайне тяжелым течением энцефалитов; разработана математико-статистическая модель прогнозирования характера течения энцефалитов у детей, основанная на комплексной оценке в ЦСЖ уровня таких мозгоспецифических белков, как GFAP, белок S100 и метаболита 25(OH)D, что позволяет с вероятностью 75% прогнозировать неблагоприятное течение заболевания;

установлено, что у реконвалесцентов ОРИ наиболее длительно (в течение 1 года) сохраняется повышение фермента КФК-МВ, что ассоциировано с функциональными нарушениями сердечной деятельности по результатам ЭКГ и ЭХО-КГ. Показано, что высокие уровни КФК-МВ и ЛДГ ($r = 0,8225$, $p < 0,05$) у реконвалесцентов ОРИ целесообразно использовать для формирования групп динамического наблюдения кардиологом и ранней реабилитации для профилактики формирования сердечно-сосудистой патологии после перенесенных инфекционных заболеваний. Наиболее угрожаемыми по риску кардиальных повреждений являются пациенты с активными герпесвирусными и бактериальными инфекциями;

выявлено, что поражения сердца при генерализованных формах инфекционных заболеваний с летальным исходом у детей наблюдаются в 82% наблюдений и обусловлены тяжелыми поражениями миокарда у 31% погибших детей, которые в 3% случаев явились непосредственной причиной смерти;

установлено, что своевременно начинают прививаться около 72,5 % детей. Только 30 % из своевременно привитых детей получают в декретированные сроки вторую вакцинацию; в возрасте 12 месяцев только около 81% привиты без нарушения национального календаря профилактических прививок, а к 2–3 годам полностью привиты по ка-

лендарю 97,3% детей; установлено, что основной причиной непривитости детей в таком мегаполисе как СПб, в 10,3% являются отказы от вакцинации, которые оформляются на первом году жизни бессрочно, в 89,7 % временные медицинские отводы, данные узкими специалистами (аллергологами, неврологами, гастроэнтерологами); выявлено, что при первичной вакцинации против кори пациентов с бронхиальной астмой 45,5% детей остаются серонегативными. У детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции отсутствие ревакцинации и увеличение срока после последнего введения вакцины закономерно приводит к значительному снижению иммунитета против кори, паротита, дифтерии, тем самым подтверждена необходимость проведения ревакцинирующих доз в декретированные сроки.

Все вышеописанное, безусловно, представляет значимые достижения в науке, полученные сотрудниками кафедры.

Помимо этого под руководством сотрудников кафедры успешно защищено 5 диссертационных исследования, из них: 1 докторская диссертация «Гнойные менингиты у детей: клиничко-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений» (Вильниц А.А./консультант Скрипченко Н.В.) и 4 кандидатские диссертации: «Клиничко-лабораторные предикторы исходов энтеровирусных менингитов у детей» (Широкова А.С./руков. Скрипченко Н.В.); «Коклюшная инфекция у детей старшего возраста, эффективность и безопасность специфической профилактики цельноклеточной и бесклеточными вакцинами» (Иозефович О.В./руков. Харит С.М.); «Клиничко-лабораторные факторы прогноза инфицирования и элиминации вируса у детей с перинатальным контактом по гепатиту С» (Грешнякова В.А./руков. Горячева Л.Г.); «Клиничко-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена его рецептора при энцефалитах у детей» (Бухалко М.А./руков. Скрипченко Е.Ю.)

Продолжается выполнение 2-х докторских и 3-х кандидатских диссертаций.

Научные разработки сотрудников кафедры отличаются абсолютным приоритетом, что подтверждает патентно-изобретательская деятельность на кафедре. Сотрудниками кафедры за последние 5 лет получено 11 патентов на изобретения, среди которых «Способ диагностики поражения сердца при инфекционных заболеваниях у детей и подростков», авторы: Чупрова С.Н., Бабаченко И.В., Абакумов А.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Патент на изобретение № 2680975 от 01.03.2019; «Способ лечения кишечных инфекций у детей», авторы: Гончар Н.В., Кирьянова В.В., Лепихина Т.Г., Раздьяконова И.В., Скрипченко Н.В. Патент на изобретение № 2676652 от 09.01.2019; «Способ постмортальной морфологической диагностики отека головного мозга при нейротрофических заболеваниях у детей», авторы: Карев В.Е., Вильниц А.А., Скрипченко Н.В. Патент RU (11) 2 695 292(13) C1; Опубликовано: 22.07.2019 Бюл. № 21; «Способ прогнозирования развития неспецифических осложнений острых кишечных инфекций с синдромом гемоколиты у детей», авторы: Климова О.И., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Патент RU 2704132 от 24.10.2019; «Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности», авторы: Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Середняков К.В., Маркова К.В. Патент

на изобретение № 2712050 от 24.01.2020; «Способ диагностики активности сочетанной инфекции у детей с острыми респираторными инфекциями», авторы: Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А., Мухомолова А.Л., Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Патент RU (11) 2 706 126(13) C1 от 14.11.2019; «Способ прогнозирования исходов серозных менингитов у детей», авторы: Скрипченко Н.В., Матюнина Н.В., Войтенков В.Б., Клишкин А.В. Патент RU 2612539 от 09.03.2017; «Способ вакцинопрофилактики эпидемического паротита, краснухи у ВИЧ-инфицированных детей», авторы: Харит С.М., Рулева А.А., Начарова Е.П. Патент RU 2616234 от 13.04.2017.

За отчетный период выигран грант РФФИ «Экспансия» — на соискание финансовой поддержки для подготовки и опубликования научной обзорной статьи «Молекулярно-генетические и клинические аспекты социально-значимых вирусов в реализации врожденных заболеваний» (Регистрационный номер 20-115-50439). (доцент Рогозина Н.В. и др.)

Следует отметить, что особое место в деятельности кафедры занимает организационно-методическая помощь практическому здравоохранению. Только за последние годы на кафедре подготовлены и опубликованы 11 учебно-методических пособий, среди них такие, как «Перинатальная НВВ-инфекция: диагностика, лечение и профилактика» Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина и др. Под редакцией з.д.н. РФ д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко. СПб: СПбГПМУ, 2019. 32с.; «Диагностика, лечение и профилактика перинатальной НВВ-инфекции» Под редакцией з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко. СПб.: Альгиз, 2020. 40 с.; «Инфекционные заболевания у детей, представляющие исключительную эпидемиологическую опасность» Под редакцией з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко. СПб.: Альгиз, 2020. 136 с. Изд. 3-е, перераб. и доп.; «Экзантемы у детей: Дифференциально-диагностические аспекты» Под редакцией з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко. СПб.: Альгиз, 2020. 132 с. Изд. 3-е, перераб. и доп.; «Болезни путешественников у детей и подростков (медицина путешествий)» Бабаченко И.В., Бехтерева М.К., Вильниц А.А.; ред. Д.О. Иванов, Н.В. Скрипченко. СПб.: СПбГПМУ, 2020. 176 с.; «Полиомиелит и другие острые вялые параличи у детей: эпидемиология, клиника, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение и профилактика» Под редакцией проф. Н.В. Скрипченко, коллектив авторов, Санкт-Петербург, 2018. 108 с.; «Менингоэнцефалиты у детей раннего возраста: Учебное пособие». Издание второе, переработанное. Под редакцией з.д.н. РФ, д.м.н. профессора Скрипченко Н.В. СПб.: Тактик-Студио, 2018. 136 с.; «Тактика вакцинации детей с различным состоянием здоровья в условиях пандемии COVID-19: учебно-методическое пособие» Под ред. Д.О. Иванова и Н.В. Скрипченко. СПбГПМУ, 2021. 132 с.; «Пневмонии у детей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции: учебно-методическое пособие» Под ред. Д.О. Иванова и Н.В. Скрипченко. СПбГПМУ, 2021. 141 с.

Сотрудниками кафедры подготовлено и издано 11 монографий и методических рекомендаций, среди которых «Методологические подходы к преподаванию отдельных разделов педиатрии с целью качественной подготовки врачей педиатров» Под ред. А.С. Симаходского (в числе авторов: Н.В. Скрипченко, С.М. Харит). Санкт-Петербург, 2020. 220 с.; «Нейровирусные инфекции. РНК вирусы и

Ретровирусы» перевод с англ. под общ. ред. з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: Тактик-Студия, 2019. 720с.; Методические рекомендации «Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей» А.А. Баранов и соавт. (Харит С.М.), М.: ПедиатрЪ, 2019. 35с.; Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. И.И. Снегирева и соавт. (Харит С.М.). М., 2019. 56с. и др.

Преподаватели кафедры являются авторами и соавторами более 141 научной статьи в центральных журналах, в материалах съездов и конференций. Сотрудниками кафедры представлено более 234 докладов на международных конгрессах, симпозиумах, съездах врачей России, конференциях, заседаниях научных обществ. Сотрудники кафедры являются членами диссертационного Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций (Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В.), членами редколлегий 11-и журналов, рецензируемых ВАК, таких как «Детские инфекции», «Российский Вестник перинатологии и педиатрии», «Инфекционные болезни», «Журнал Инфектологии», «Лечение и профилактика», «Вопросы практической педиатрии», «Практическая медицина» и др.

За последние 5 лет 8 сотрудников кафедры были награждены Почетными грамотами и Дипломами: Знак «Отличник здравоохранения» (Харит С.М.), Почетная грамота Минздрава РФ (Вильниц А.А.), Почетная грамота ФМБА (Бехтерева М.К.), Почетные грамоты и благодарности СПбГПМУ (Рогозина Н.В., Бабаченко И.В., Горячева Л.Г.), Почетная грамота и благодарности ЗАГСА СПб (Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В.), Заведующей кафедрой профессору Скрипченко Н.В. вручена ведомственная награда ФМБА России — Медаль «За вклад в науку» (2019 г.).

Сотрудниками кафедры активно внедрялись научные достижения в практику. Внедрение проводилось на местном, городском, областном, федеральном, региональном и республиканском уровнях: Санкт-Петербург, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России — диагностический, лечебный процессы, СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»; г. Колпино (ЛО) — ГБУЗ «ДГБ №22»; г. Москва — ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; г. Казань, республика Татарстан — «Детская Республиканская Клиническая больница МЗ республики Татарстан», ГАУЗ «ДГБ № 7», ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. Профессора А.Ф. Агафонова»; г. Набережные Челны — ГАУЗ «Набережно-Челнинская инфекционная больница», «Диагностический центр на Вахитова»; г. Мурманск ГОБУЗ «Мурманская городская детская поликлиника №4»; г. Красноярск — КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1»; г. Усть-Илимск Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Усть-Илимская городская больница»; г. Иваново — Областное бюджетное учреждение здравоохранения Ивановской области «Областная детская клиническая больница»; г. Мурманск — Клиника семейной медицины «ФламингоМед», ГОБУЗ «Мурманская городская детская поликлиника №4»; г. Сыктывкар — ГБУЗ РК «Республиканская инфекционная больница». Только за последние 5 лет было внедрено 42 предложения, по которым получено 86 актов внедрения, из них по вопросам диагностики и прогнозирования — 17, по вопросам изучения клинко-патогенетических механизмов, раз-

работки терапевтической тактики и усовершенствования иммунопрофилактики — 69.

В результате внедрений в практическое здравоохранение инноваций, предложенных сотрудниками кафедры, удалось повысить этиологическую верификацию сочетанных герпесвирусных инфекций на 20%; в 85% случаев достоверно прогнозировать характер течения энцефалитов и диссеминированных энцефаломиелитов со своевременным выявлением формирования грубого неврологического дефицита; предупредить развитие бактериальных осложнений у детей на фоне течения острой респираторной инфекции за счет раннего прогнозирования с возможностью обоснования своевременного и адекватного назначения антибактериальной терапии с повышением частоты благоприятных исходов до 80%; снизить неблагоприятные исходы у детей-реконвалесцентов острых вирусных гастроэнтеритов на 18%; уменьшить затраты на лечение детей от управляемых инфекций в связи с проведением мероприятий в соответствии с предложенными алгоритмами экстренной и плановой вакцинации.

В настоящее время кафедра находится в своем творческом расцвете. Она оснащена компьютерной техникой, созданы программы тестового контроля по оценке знаний, широко используются иллюстративные материалы, симуляторы, внедрены дистанционные формы обучения. Кафедра востребована слушателями, которые систематически обучаются на различных циклах. До 70% слушателей приходят на учебу повторно, что отражает эффективность и пользу от ее работы. Учебная работа на кафедре в настоящее время проводится по следующим программам: «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» на 144 часа и 216 часов (общее усовершенствование, сертификационный); по программам первичной подготовки «Инфекционные болезни» в объеме 504 ч и переподготовки «Актуальные вопросы педиатрии, инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный) в объеме 144 ч; «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование) в объеме 72 ч; по программам на 36 час: «Капельные инфекции у детей», «Острые кишечные инфекции и вирусные гепатиты у детей», «Нейроинфекции у детей»; по 8-и авторским программам на 18 час: «Вирусные гепатиты и другие заболевания печени у детей первого года жизни», «Врожденные инфекции», «Герпетические инфекции у детей», «Клещевые инфекции у детей», «Острые вялые параличи у детей», «Геморрагические лихорадки у детей», «Коронавирусная и другие острые респираторные вирусные инфекции у детей», «Инфекционные болезни у детей раннего возраста». Обучение на циклах проводится как стационарно, так и в режиме прерывистых, выездных и дистанционных форм обучения.

Бесспорно, успешность работы кафедры зависит и от всесторонней поддержки руководства университета. Ректор СПбГПМУ заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Дмитрий Олегович Иванов не только словом, но и делом всегда поддерживает деятельность кафедры, содействует профессиональному росту профессорско-преподавательского состава. Иванов Д.О., являясь одним из лучших ученых крупного отечественного Ученого, Педиатра, Врача — д.м.н., профессора Николая Павловича Шабалова, прекрасным врачом-клиницистом, педагогом, главным специ-

алистом по неонатологии Минздрава России, не только способствует сохранению традиций и принципов классической отечественной педиатрии, но и, являясь креативным руководителем, идет в ногу со временем, внедряя новые формы работы в совершенствование образовательного процесса в ВУЗе. Бесценную всестороннюю помощь кафедре оказывают: Проректор факультета — заслуженный деятель науки РФ д.м.н., профессор Юрий Станиславович Александрович и декан факультета к.м.н., доцент Лилия Викторовна Дитковская, которые «изнутри» хорошо знают особенности работы факультета и нужды кафедры. Отзывчивость, профессионализм, коммуникабельность и доброжелательность отличают Александровича Ю.С. и Дитковскую Л.В. и делают работу с ними в удовольствие и эффективной.

Таким образом, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ идет в ногу со временем, работая в соответствии с Указом Президента Российской Федерации №240 от 29.05.2017 г. «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства», в котором снижение инфекционной заболеваемости является приоритетным направлением развития отечественной медицины. Повышая образовательный уровень медицинского персонала, кафедра способствует совершенствованию качества оказания медицинской помощи детям, тем самым не только принимает участие в улучшении демографической ситуации в стране, но и в обеспечении ее Национальной безопасности.

Статья поступила 12.09.2020

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

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Сотрудники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России сердечно поздравляют Кафедру инфекционных заболеваний у детей Факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета Минздрава России с 30-летним Юбилеем!

Мы с Вами единое целое — большой коллектив единомышленников, готовый идти на риск, самоотверженный труд, чтобы облегчить чужую боль и чужие страдания. В наших маленьких пациентах есть частица Вашей души и Вашего сердца! Огромное внимание, кроме лечебной работы, Вы уделяете обучению специалистов на самом высоком профессиональном уровне. Даже в условиях пандемии COVID-19, не прекращая образование врачей, ваша кафедра стала лидером по обучению медицинских работников страны диагностике и лечению этого тяжелого и неизвестного недуга. Вы одни из первых в стране внедрили новые дистанционные технологии образовательного процесса в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, что позволило повысить образовательный уровень специалистов в кратчайшие сроки. Кафедре есть чем гордиться. Ваши ученики блестяще работают во всех регионах нашей прекрасной России. Вы вносите огромный вклад в разработку инноваций диагностики и лечения инфекционных болезней детей. Результаты научных исследо-

ваний, проводимых вами у постели больного, в дальнейшем с высокой эффективностью широко внедряются в практику медицинских учреждений нашей страны. Сохранение и приумножение лучших традиций в медицине является отличительной чертой вашей кафедры. Для Вас 30 лет — это совершеннолетие и расцвет творческого потенциала, который, надеемся, будет прогрессивно развиваться.

Хочется от всей души поблагодарить заведующую кафедрой заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук профессора Наталью Викторовну Скрипченко, а также всех сотрудников кафедры за проводимую чрезвычайно важную всестороннюю работу, поддержку и неоценимую помощь всем, кто в ней нуждается, молодым специалистам, активную позицию в области развития науки и за тот вклад, который Вы вносите своим трудом в дело совершенствования качества оказания медицинской помощи детям.

Примите искренние поздравления с замечательным событием. Желаем дальнейших творческих успехов в благой, бескорыстной и самоотверженной работе, которая так нужна сегодня маленьким пациентам, их родителям и медицине России.

Директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
доктор медицинских наук А.Н. Усков

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Искренне поздравляю с 30-летним Юбилеем Кафедру инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного медицинского педиатрического университета Минздрава России.

Ваша кафедра уникальна с момента своего возникновения на базе НИИ детских инфекций, Головного учреждения в России по проблемам детских инфекций. Кафедра, созданная в 1991 году талантливым руководителем, член-корреспондентом РАН Верой Васильевной Ивановой, бережно хранит существующие традиции и приумножает их. Преемственность в делах — отличительная черта кафедры сегодня. Это вселяет радость и надежду на стабильность и процветание.

Сотрудниками кафедры являются ведущие специалисты по инфекционным заболеваниям детей в Российской Федерации. Научные работы сотрудников кафедры получили признание не только в нашей стране, но и далеко за её пределами. Кафедра продолжает совершенствовать педагогическую и учебно-методическую деятельность, осуществляет научные исследования и внедряет полученные инновационные проекты в практическое звено здравоохранения. Выражаем искреннюю благодарность сотрудникам кафедры за бесценный вклад в совершенствование качества оказания медицинской помощи детям с инфекционными болезнями и эффективную систему повышения квалификации медицинских сотрудников.

Желаем в дальнейшем активной научно-исследовательской, образовательной и просветительской деятельности, сохраняя любовь к нашей благородной профессии, к детям, которым мы служим.

Ректор Санкт-Петербургского государственного
Педиатрического медицинского университета
Заслуженный врач Российской Федерации
д.м.н. профессор Д.О. Иванов

Всем сердцем предана своему делу



7 октября 2021 года на 69-м году ушла из жизни Грекова Антонина Ивановна — заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, доцент, Отличник здравоохранения, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента Смоленской области по здравоохранению.

После окончания с «отличием» в 1976 году педиатрического факультета Смоленского государственного медицинского института Антонина Ивановна стала работать детским инфекционистом. Посвятив этой специальности более 45 лет, она прошла путь от врача до заведующего кафедрой инфекционных болезней у детей.

Антонина Ивановна Грекова была высококвалифицированным специалистом в области здравоохранения и высшего образования, талантливым и эрудированным педагогом. Искренне любила свою профессию, преподавала студентам педиатрического, лечебного факультетов и факультета иностранных учащихся, передавала свой богатейший клинический опыт ординаторам. Как опытный педагог Антонина Ивановна принимала активное участие в проведении сертификационных циклов на факультете дополнительного профессионального образования: ежегодно проводила практические занятия для врачей Смоленской, Брянской, Калужской областей по разделу «Педиатрия» и «Инфекционные болезни».

Свою педагогическую деятельность Антонина Ивановна активно сочетала с научной работой. Защитив в 1991 году кандидатскую диссертацию на тему: «Клиническое значение показателей фармакокинетики антибиотиков при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста», она продолжала научную деятельность, опубликовав более 300 научных работ. В течение

10 лет была бессменным организатором научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» для врачей, ординаторов, аспирантов, студентов. Ежегодно она принимала участие в Российских и Международных Конгрессах инфекционистов и педиатров, в последующем внедряя в практическое здравоохранение новые методы диагностики и лечения инфекционных заболеваний у детей. Состояла и принимала активное участие в работе Ассоциации педиатров—инфекционистов России.

Антонина Ивановна более 30 лет занималась общественной работой по воспитанию студенческой молодежи в вузе. Возглавляла сначала отдел, а затем управление по воспитательной и социальной работе. Под её руководством творческие коллективы университета не раз становились победителями и лауреатами конкурсов, таких как: «ВУЗ здорового образа жизни», «Международный фестиваль студентов медиков и медицинских работников» и ряда других.

До последнего дня Антонина Ивановна занималась лечебной и консультативной работой в учреждениях здравоохранения города Смоленска, Смоленской области и других регионов. Антонина Ивановна совмещала работу на кафедре с лечебной работой в ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» в качестве врача-инфекциониста. Через добрые и заботливые руки Антонины Ивановны прошло много маленьких пациентов. С начала пандемии COVID-19 являлась единственным врачом-консультантом по детским инфекционным заболеваниям.

Являлась членом санитарной эпидемиологической комиссии Администрации Смоленской области, членом Профильной экспертной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по инфекционным болезням у детей.

За многолетний добросовестный труд, огромный вклад в дело подготовки молодых специалистов медицины и развитие здравоохранения Антонине Ивановне неоднократно объявлялись благодарности, она награждена Почётными грамотами Министерства Здравоохранения, ЦК Профсоюза, в 2015 году Европейской академией естественных наук награждена медалью Роберта Коха за вклад в развитие медицины и здравоохранения.

Светлая память об Антонине Ивановне навсегда останется в сердцах её родных, коллег, друзей, учеников, пациентов и их семей на долгие годы.

Коллектив Смоленского государственного медицинского университета, кафедра инфекционных болезней у детей, студенты, ординаторы, врачи глубоко скорбят по поводу смерти Антонины Ивановны Грековой и выражают искренние соболезнования её родным и близким.

Памяти Ф. С. Харламовой



После тяжелой продолжительной болезни 25 ноября 2021 г. перестало биться сердце Флоры Семеновны Харламовой — профессора кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктора медицинских наук, врача-педиатра высшей категории, врача-инфекциониста.

Вся ее жизнь — пример преданности выбранной профессии. Закончив в 1974 г. 2-ой МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и интернатуру, Флора Семеновна работала врачом педиатром и заведовала отделением неотложной детской помощи Тимирязевского района г. Москвы. После окончания ординатуры работала в 1980—1984 гг. ординатором и зав. инфекционным отделением ГКБ №4, где и начала научно-исследовательскую работу по теме: «Клинико-патогенетическое значение системы мононуклеарных фагоцитов при вирусном гепатите В у детей», которая завершилась защитой кандидатской диссертации в 1987 г. Затем Ф.С. Харламова работала старшим научным сотрудником академической группы академика РАМН Н. И. Нисевич при НИИ педиатрии РАМН, совмещая научную работу с педагогической деятельностью на кафедре детских инфекций РГМУ с 2001 г. в должности доцента, а с 2003 г. — профессора кафедры.

Сфера ее научных интересов была достаточно объемной: проблемы диагностики, клиники и лечения вирусных гепатитов у детей, острых респираторных заболеваний, герпес-

вирусных инфекций. В последние годы научные исследования Флоры Семеновны были посвящены поражению сердечно-сосудистой системы и ЦНС при герпесвирусных инфекциях и микоплазмозе. Ф. С. Харламова — автор более 200 печатных работ, в том числе 30 учебно-методических пособий, атласа-руководства «Инфекционные болезни» и 8 авторских свидетельств и патентов на изобретения. В 2017 г. Ф. С. Харламовой было присвоено звание «Лучший педагог года». Флора Семеновна являлась членом Союза педиатров России, Ассоциации педиатров-инфекционистов, заместителем главного редактора журнала «Детские инфекции», членом редколлегии журнала «Педиатрия», долгие годы руководила Инфекционной секцией Московского общества педиатров.

Флора Семеновна была очень образованным, цельным и интеллигентным человеком, отзывчивой и неравнодушной, делилась своим опытом и знаниями со студентами, коллегами, любила своих пациентов. Умела заинтересовать окружающих, сплотить вокруг себя, была очень инициативна и работоспособна. Пользовалась уважением среди коллег, студентов, родителей пациентов. Флора Семеновна всю себя отдавала делу своей жизни — медицине, работая до последнего дня, несмотря на болезнь. Была счастлива на работе и в семье, которая служила ей поддержкой, воспитала прекрасную дочь и двух внуков.

Трудно найти слова, чтобы передать боль и горечь утраты. Для своих коллег Флора Семеновна запомнится как человек с высокими душевными качествами, талантливый врач, преподаватель, ученый и просто прекрасная женщина.

Мы все глубоко скорбим об ее уходе и выражаем искреннее соболезнование родным, близким и коллегам.

*Коллектив кафедры инфекционных болезней
у детей педиатрического факультета РНИМУ
им. Н.И. Пирогова*

ГРИППФЕРОН®

Рекомбинантный интерферон альфа-2b

КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ

ПАМЯТКА ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ГРИППФЕРОН® — оригинальный лекарственный препарат **рекомбинантного интерферона альфа-2b** для экстренной профилактики и лечения **острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа**. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Механизм действия препарата основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути.

ГРИППФЕРОН® выпускается в удобном **индивидуальном** флаконе-капельнице или спрее.



Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа-2b рекомендовано Минздравом РФ для экстренной профилактики и лечения ОРВИ (в т.ч. коронавирусной инфекции COVID-19) и гриппа у взрослых и детей.^{1,2}

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у беременных рекомендовано только интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа-2b¹

Экстренная профилактика ОРВИ и гриппа рекомбинантным интерфероном альфа-2b (препарат **ГРИППФЕРОН®**, капли и спрей назальные)



Возрастная группа	Разовая возрастная доза (капли и спрей назальные)
Взрослые, в т.ч. беременные	3 капли/впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная доза — 6000 МЕ)
Дети от 0 до 1 года	1 капля/впрыскивание в каждый носовой ход 2 раза в день (разовая доза — 1000 МЕ, суточная доза — 2000 МЕ)
Дети от 1 года до 14 лет	2 капли/впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в день (разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 4000 МЕ)

При необходимости профилактические курсы повторяют.

Лечение ОРВИ и гриппа рекомбинантным интерфероном альфа-2b (препарат **ГРИППФЕРОН®**, капли и спрей назальные) **при неосложненных формах заболевания легкой и средней степени тяжести**

Возрастная группа	Разовая возрастная доза (капли и спрей назальные)
Взрослые, в т.ч. беременные	3 капли/впрыскивания в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней
Дети от 0 до 1 года	1 капля/впрыскивание в каждый носовой ход (1000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней
Дети от 1 года до 3 лет	2 капли/впрыскивания в каждый носовой ход (2000 МЕ) 3–4 раза в день в течение 5 дней
Дети от 3 лет до 14 лет	2 капли/впрыскивания в каждый носовой ход (2000 МЕ) 4–5 раз в день в течение 5 дней

При первых признаках острого респираторного вирусного заболевания необходимо обратиться к врачу.



¹ **Временные методические рекомендации** «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19»



² **Временные методические рекомендации** «Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19»



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гриппферон», капли назальные



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гриппферон», спрей назальный

РЕКЛАМА
ОТПУСК БЕЗ РЕЦЕПТА
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

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

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firmm.ru

