2021
ТОМ 12 Volume
Выпуск 5 Issue

Педиатр
Научно-практический журнал для врачей
https://journals.eco-vector.com/pediatr

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ (Москва).

В.А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В.И. Орел — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.Б. Осипов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Н. Панферов — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

Н.В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Leading Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova – Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Averin – Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov – Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

G. Vento – Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin – Prof., MD, PhD (medicine), Director. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia).

V.A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyanitov – Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.A. Kornienko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.I. Krasnoshekova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

L.S. Namazova-Baranova – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V.I. Oryol – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.B. Osipov – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.N. Panferov – Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

S.T. Posokhova – Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N.V. Skripchenko – Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге
ISSN 2079-7850
eISSN 2587-6252
Key title: Pediatr (Saint Petersburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год
Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Учредители:
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» https://www.pressa-rf.ru
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Издатель, учредитель:
ООО «Эко-Вектор»
Щепин Е.В. (генеральный директор)
Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)
Смирнова И.В. (корректор)
Еленин В.А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел: (812) 784-97-51
e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 12,75.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 2-544-lv.
Подписано в печать 28.10.2021

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

В.Н. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

В.Г. Часнык — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

Ф. Бистони — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В.В. Бржеский — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.А. Горьковая — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

В.И. Гузева — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф., врио директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

П.Дж.Дж. Зауер — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

Э.В. Земцовский — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д.С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

С.А. Лытаев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

Г.А. Новик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Б. Пальчик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф.П. Романюк — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.С. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.А. Суслова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевиан — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

Н.П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В.К. Юрьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V.N. Timchenko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.D. Harazova – Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

V.G. Chasnyk – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

G. Aliev – Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY"
International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

F. Bistoni – Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V.V. Brzhesky – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.M. Bulatova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom – Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V.I. Guzeva – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.D. Didur – Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

P.J.J. Sauer – Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E.V. Zemtsovsky – Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D.S. Korostovtsev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Lobzin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

S.A. Lytaev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.L. Mikirtichan – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Mikliaeva – Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Natochin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai – Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G.A. Novik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.B. Pal'chik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F.P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.S. Simakhodskiy – Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.G. Soldatova – Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S.L. Solovieva – Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M.V. Stolyarova – Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.A. Suslova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian – Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

N.P. Shabalov — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.K. Yuryev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.О. Иванов, Ю.П. Успенский, А.М. Сарана, Ю.А. Фоминых, Я.В. Соусова, Д.В. Захаров

Особенности течения, лечения и реабилитации новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Н.В. Скрипченко, Е.С. Егорова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик

Особенности поражения сосудистого русла при гнойных менингитах у детей 27

Е.С. Кулыгина, М.П. Разин, С.Б. Петров, Е.Б. Дунаева, В.А. Махнева

Применение таблетированной формы препарата «Полиоксидоний®» с целью иммунокоррекции при вторичном пиелонефрите у детей 37

М.В. Гавщук, И.М. Зорин, П.С. Власов, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, З.М. Саркисян, А.Н. Завьялова, А.В. Кабанов, Ю.В. Кузнецова, И.В. Карпатский, И.А. Лисица

Сравнение устойчивости различных материалов гастростомических трубок к воздействию повреждающих факторов в модельном эксперименте *in vitro* 47

А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, С.С. Передереев, К.В. Вабалайте

Опыт применения нейромонитора в ходе операций на щитовидной железе у детей 53

◆ ОБЗОРЫ

Л.А. Алексеева, Е.В. Макаренкова, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова, А.А. Жирков, Н.Е. Монахова

Диагностическое значение определения кортизола в биологических жидкостях при инфекционных заболеваниях (обзор литературы) 59

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.Н. Тимченко, Е.В. Баракина, Т.М. Чернова, О.В. Булина, О.О. Федючек, Л.М. Починяева, М.Ю. Кощавцева, Н.В. Шведовченко

Как заподозрить у ребенка туляремию вне эндемичных очагов 71

Т.А. Криволесова, Д.О. Иванов, В.А. Резник, Л.А. Романова, Г.В. Гурьянова, А.К. Чернобровкина, В.В. Ветров, Л.В. Курдынко

Успешный исход экстракорпорального оплодотворения и гестации у пациентки с бесплодием при ретроградной эякуляции партнера 79

◆ EDITORIAL

D.O. Ivanov, Yu.P. Uspenskiy, A.M. Sarana, Yu.A. Fominykh, I.V. Sousova, D.V. Zakharov

Clinical features, treatment and rehabilitation of new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome 5

◆ ORIGINAL STUDIES

N.V. Skripchenko, E.S. Egorova, A.A. Vilnits, E.Yu. Gorelik

Features of the lesion of the vascular bed in purulent meningitis in children 27

E.S. Kulygina, M.P. Razin, S.B. Petrov, E.B. Dunaeva, V.A. Makhneva

The use of tablet form of Polyoxidonium® for immunocorrection in children with secondary pyelonephritis 37

M.V. Gavshchuk, I.M. Zorin, P.S. Vlasov, O.V. Lisovskii, A.V. Gostimsky, Z.M. Sarkisyan, A.N. Zavyalova, A.V. Kabanov, Yu.V. Kuznetsova, I.V. Karpatsky, I.A. Lisitsa

Comparison of different gastrostomy tubes materials resistance to the effects of damaging factors *in vitro* model experiment 47

A.V. Gostimsky, A.F. Romanchishen, S.S. Peredereev, K.V. Vabalayte

Experience of using a neuromonitor during thyroid surgery in children 53

◆ REVIEWS

L.A. Alekseeva, E.V. Makarenkova, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova, A.A. Zhirkov, N.E. Monakhova

Diagnostic value of cortisol identification in biological body fluid in case of infectious diseases (literature review)..... 59

◆ CLINICAL OBSERVATION

V.N. Timchenko, E.V. Barakina, T.M. Chernova, O.V. Bulina, O.O. Fedjuchek, L.M. Pochinjaeva, M.Yu. Koshchavtseva, N.V. Shvedovchenko

How to suspect tularemia in a child outside the endemic focus 71

T.A. Krivolesova, D.O. Ivanov, V.A. Reznik, L.A. Romanova, G.V. Guryanova, A.K. Chernobrovkina, V.V. Vetrov, L.V. Kurdynko

Successful outcome of IVF and gestation in a patient with infertility with retrograde ejaculation of a partner 79

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

И. Балчюниене, А.Н. Корнев
Формирование дискурсивных навыков у детей раннего и дошкольного возраста 85

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 97

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

I. Balčiūnienė, A.N. Kornev
Discourse acquisition along with the early and preschool age 85

◆ INFORMATION

Rules for authors 97

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1255-25

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Д.О. Иванов [1], Ю.П. Успенский [1], А.М. Сарана [2], Ю.А. Фоминых [1], Я.В. Соусова [1], Д.В. Захаров [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Сарана А.М., Фоминых Ю.А., Соусова Я.В., Захаров Д.В. Особенности течения, лечения и реабилитации новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 5–25. https://doi.org/10.17816/PED1255-25

Поступила: 10.08.2021 Одобрена: 21.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

В обзорной статье рассматриваются основные аспекты течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом, приводятся актуальные статистические данные о заболеваемости и смертности. Абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и дислипидемия, формирующие метаболический синдром, являются независимыми факторами тяжелого течения инфекции с высоким риском развития атипичной пневмонии, разнообразных осложнений, преимущественно, развития острого респираторного дистресс-синдрома, внелегочного системного воспаления и, наконец, наступлением летального исхода. В период противоэпидемических мероприятий дети оказываются наиболее уязвимыми в плане утраты важнейших рациональных, здоровых стереотипов питания, регламентирования «экранного» времени, ответственного планирования учебного времени и досуга, регулярных и интенсивных физических нагрузок, что требует повышенного внимания врачей, педагогов и специалистов по реабилитации к проблеме сохранения приверженности детей и родителей здоровому образу жизни. Основываясь на сформированном представлении о наличии общих звеньев в патогенезе развития метаболических нарушений и инфекционного процесса, авторы выделили наиболее значимые вопросы терапии и реабилитации данной категории больных. Учитывая потребность пациентов в психологической адаптации перенесенной болезни и повышении их устойчивости к стрессовым ситуациям, в рамках обеспечения персонифицированного подхода в ведении больных может потребоваться своевременная диагностика тревожно-депрессивных расстройств с назначением соответствующих лечебных мероприятий.

Ключевые слова: метаболический синдром; ожирение; артериальная гипертензия; сахарный диабет; дислипидемия; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; патогенез; лечение; реабилитация.

CLINICAL FEATURES, TREATMENT AND REHABILITATION OF NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

© Dmitry O. Ivanov [1], Yury P. Uspenskiy [1], Andrey M. Sarana [2], Yulia A. Fominykh [1], Iana V. Sousova [1], Dmitry V. Zakharov [1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

[2] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Uspenskiy UP, Sarana AM, Fominykh YuA, Sousova IV, Zakharov DV. Clinical features, treatment and rehabilitation of new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(5):5-25. https://doi.org/10.17816/PED1255-25

Received: 10.08.2021 Revised: 21.09.2021 Accepted: 27.10.2021

This review examines the main aspects of the course of a new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome, provides up-to-date statistics on morbidity and mortality. Abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension and dyslipidemia, which form the metabolic syndrome, are independent factors of a severe course of infection with a high risk of developing SARS, various complications, mainly the development of acute respiratory distress syndrome, extrapulmonary systemic inflammation and, finally, death. During the period of anti-epidemic measures, children turn out to be the most vulnerable in terms of losing the rational, healthy stereotypes of nutrition,

regulation of “screen time”, responsible planning of study time and leisure, regular and intense physical activity. It requires increased attention of doctors, teachers and rehabilitation specialists to the problem maintaining the commitment of children and parents to a healthy lifestyle. Based on the formed concept of the presence of common links in the pathogenesis of the development of metabolic disorders and the infectious process, the authors identified the most significant issues of therapy and rehabilitation of this category of patients. Taking into account the need of patients for psychological adaptation of the past illness and increasing their resistance to stressful situations, within the framework of providing a personalized approach to the management of patients, may require timely diagnosis of anxiety-depressive disorders with the appointment of appropriate therapeutic measures.

Keywords: metabolic syndrome; obesity; arterial hypertension; diabetes mellitus; dyslipidemia; novel coronavirus infection; COVID-19; pathogenesis; treatment; rehabilitation.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И COVID-19

Согласно данным, собранным специалистами CSSE (The Center for Systems Science and Engineering), основанного на базе Университета Джонса Хопкинса, на 2 июля 2021 г. в мире зарегистрировано более 182 млн случаев выявления инфекции SARS-CoV-2, при этом количество летальных исходов составило почти 4 млн человек [24]. Глобальное распространение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 предопределило смещение направления научно-исследовательской деятельности в сторону изучения условий возникновения, путей и механизмов распространения заболеваемости в целях определения и внедрения наиболее эффективных превентивных и противоэпидемических мероприятий. В условиях текущей пандемии помимо выявленных на данный момент медико-биологических, социально-психологических и экономических проблем не менее важное значение имеет прогнозируемая стагнация эпидемиологического перехода, обусловленная изменением структуры смертности в мировой популяции, что делает вопрос о необходимости пересмотреть сложившиеся представления о ряде изученных патологических состояний весьма актуальным. Результаты метаанализов, проведенных в целях оценки особенностей клинической манифестации и исходов коронавирусной инфекции среди пациентов с коморбидной патологией, показали, что наиболее прогностически неблагоприятное течение заболевания наблюдалось у лиц с нарушением обменных процессов, которые характеризуются общностью патогенетических механизмов и составляют так называемый метаболический синдром (МС).

В качестве основополагающего фактора, запускающего каскад метаболических нарушений, выступает ожирение, патогенез развития которого находится в тесной взаимосвязи с инсулинорезистентностью (ИР). На основании имеющихся статистических данных, в среднем у 20–30 % населения экономически развитых стран диагностировано ожирение, и, согласно наметившейся тенденции, к 2025 г. у каждого пятого индекс массы тела (ИМТ) будет превышающий 30,0 кг/м^2 [57]. На 2019 г. около 352 млн человек в возрасте от 20 до 64 лет и каждый пятый (около 111 млн) житель планеты старше 65 лет имел установленный диагноз сахарного диабета (СД) 2-го типа. К 2030 г. прогнозируется увеличение данных показателей до 417 и 195 млн человек соответственно [43].

Одним из первых сообщений, которое легло в основу гипотезы о связи ожирения с более тяжелым течением SARS-CoV-2, стал проведенный V.S. Fan и соавт. [28] на базе Управления по вопросам здравоохранения ветеранов (Вашингтон) анализ возможных факторов 2020 г., связанных с риском инфицирования коронавирусной инфекцией. Из 10 131 лица с положительным результатом теста, выполненного методом полимеразной цепной реакции, на наличие РНК-вируса в препаратах нуклеиновых кислот 10,5 % имели избыточную массу тела [28]. Тем не менее полученные данные не представлялось возможным экстраполировать на население США в целом ввиду особенностей формирования выборки. Более информативным стало когортное исследование почти 400 тыс. случаев выявления инфекции SARS-CoV-2 в Великобритании с оценкой условий, повлиявших на необходимость в госпитализации. Среди ведущих факторов, предположительно обусловливающих более выраженное проявление симптомов заболевания с высоким риском развития осложнений и, как следствие, потребность пациента в стационарном лечении, определены низкий объем физической активности и ожирение. Рассчитанный на основании полученных данных относительный риск (RR) по данным показателям составил 1,32 (95 % ДИ 1,10–1,58) и 2,05 (95 % ДИ 1,68–2,49) соответственно [33]. При обследовании 9905 пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные учреждения Швеции, среди лиц с диагностированным ожирением выявлено 3-кратное увеличение риска развития осложненного течения инфекции SARS-CoV-2 [7]. Результаты испанского когортного исследования, включавшего описание 2226 случаев, свидетельствовали о высокой

вероятности летального исхода (примерно в 50 % случаев) у представителей описываемой категории пациентов [5].

О том, что наличие избыточной массы тела выступает в качестве отягощающего фактора течения коронавирусной инфекции, также свидетельствовали данные, представленные исследователями ряда стран: согласно M. Rottoli и соавт. (Италия) [64] и E. Steinberg и соавт. [78] (США) частота случаев выявления показаний для стационарного лечения была в 2 раза выше у больных с ожирением. При этом вероятность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, возникновения потребности в подключении к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и наступления смерти в результате развития серьезных нежелательных явлений у таких больных была в 5–6 раз выше [64].

Анализ результатов статистической обработки данных жителей Нью-Йорка моложе 60 лет с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции, опубликованный C.M. Petrilli и соавт. [59], свидетельствовал, что при ИМТ, равном 30–34,9 и превышающем 35 кг/м^2, шансы больного попасть в ОРИТ выше в 1,8 раза и в 3,6 раза соответственно. В исследовательской работе A. Simonnet и соавт. (Франция) [74] рассчитанное отношение шансов (OR) на применение ИВЛ составило 7,36 (95 % ДИ 1,63–33,14) при наличии у пациента ожирения II степени (ИМТ > 35 кг/м^2).

Важным нюансом, выявленным при детальном рассмотрении данной проблемы, стало повышение шанса развития тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 и летального исхода не только у пациентов с ожирением, но и у имеющих ИМТ > 25 кг/м^2. Выполненный Q. Cai и соавт. [18] сравнительный анализ показал увеличение вероятности развития тяжелой формы заболевания в 1,84 раза (95 % ДИ 0,99–3,43) у обследованных с избыточной массой тела, а у пациентов с ИМТ, превышающим 30 кг/м^2, — в 3,40 раза (95 % ДИ 1,40–2,86). Анализ сведений о течении заболевания у 8,29 млн пациентов в Великобритании, предоставленных врачами общей практики, показали, что наличие такого фактора, как избыточная масса тела, увеличивает шансы развития тяжелого течения заболевания с необходимостью в интенсивной терапии на 67 %, а у пациентов с ИМТ > 30 кг/м^2 — почти в 3 раза [37].

Наконец, в начале 2021 г. на основании собранной информации, полученной в ходе примерно сотни исследований, охватывающих население Китая, США и ряда европейских стран, 40 систематических обзоров и более 20 метаанализов, было не только окончательно подтверждено предположение о влиянии ожирения на тяжесть течения SARS-CoV-2, вероятность госпитализации в ОРИТ и возникновение потребности в подключении к аппарату ИВЛ, но и проведена глобальная оценка зависимости показателей смертности (на 100 тыс. населения) от числа лиц с избыточной массой тела среди взрослой популяции. Корреляционный анализ данных, представленных более чем 160 странами, выявил заметную прямую связь между указанными переменными — коэффициент корреляции $r = 0{,}547$ ($p < 0{,}001$) в странах, где доля населения с ИМТ > 25 кг/м^2 составляла более 50 %. Для того чтобы экстраполировать данные на остальные страны, было выполнено линейное преобразование, в результате которого обнаруженная связь приобретала более тесный характер ($r = 0{,}703$). Исходя из этого, увеличение количества лиц с избыточной массой тела до 50 % в составе трудоспособного населения являлось пороговым значением, при котором средневзвешенный показатель смертности возрастал с 4,5 до 66,8 случаев на 100 тыс. человек.

Экономическое благосостояние стран не объясняет данную тенденцию, о чем свидетельствуют расчеты Всемирной федерации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation, WOF): при сравнительном анализе трех репрезентативных групп, на которые в зависимости от показателей валового внутреннего продукта на душу населения и паритетной покупательской способности, выраженных в долларах США, были распределены 157 стран, зависимость между распространенностью ожирения и частотой летальных исходов от SARS-CoV-2 сохранялась во всех группах [23].

Схожая картина наблюдалась при сборе данных об особенностях течения инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ИР. Результаты ретроспективного исследования 451 пациента с установленным СД или впервые выявленной гипергликемией свидетельствовали о том, что неконтролируемое повышение уровня глюкозы в крови ассоциировано с увеличением срока нахождения пациента в стационаре и риска наступления летального исхода, однако два обстоятельства ограничивали возможности использования полученных сведений: в ходе исследования не учитывалась вероятность возникновения неконтролируемой гликемии в связи с SARS-CoV-2, не проводился более детальный сравнительный анализ с выделением СД 1- и 2-го типа [15]. В другом ретроспективном исследовании так же представлены описанные тенденции: среди пациентов с хорошо контролируемой концентрацией глюкозы в крови (от 3,9 до 10,0 ммоль/л) частота случаев

внутрибольничной смертности была значительно ниже, чем у пациентов с уровнем гликемии 10,0 ммоль/л и более, скорректированный показатель отношения рисков (HR) при расчетах составил 0,14 (95 % ДИ 0,04–0,60) [92].

В то же время некоторые опубликованные данные опровергали предположение о связи уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с вероятностью наступления неблагоприятного исхода заболевания у лиц с СД 2-го типа, наличие которого само по себе влияло на тяжесть течения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [19]. Метаанализ, охвативший 30 исследований с общим числом обследованных 6452 человека, показал, что, в сочетании с возрастом и наличием артериальной гипертензии (АГ), СД 2-го типа способствует увеличению риска развития тяжелой формы заболевания в 2,45 раза (95 % ДИ 1,79–3,35) и наступления летального исхода в 2,12 раза (95 % ДИ 1,44–3,11) [41].

Напротив, крупное популяционное исследование OpenSAFELY, объединившее информацию о первичной медико-санитарной помощи более 17,2 млн больных новой коронавирусной инфекцией с последующей регистрацией, показало, что наличие СД, любого типа, является независимым фактором риска наступления летального исхода: скорректированный HR составил 1,95 (1,87–2,07) для пациентов с HbA1c > 7,5 % и 1,31 (95 % ДИ 1,24–1,37) для тех, у кого HbA1c < 58 ммоль/моль [85].

В когортном исследовании риск смерти пациента с СД 2-го типа в результате развития острого респираторного дистресс-синдрома или других осложнений был значительно выше у больных с HbA1c > 7,6 % и увеличивался прямо пропорционально росту данного показателя. Например, при HbA1c в пределах 7,6–8,9 % коэффициент HR = 1,22 (95 % ДИ 1,15–1,30), в то время как при HbA1c = 9,0–9,9 % он возрос до 1,36 (95 % ДИ 1,24–1,50). Немаловажным аспектом также являлась обнаруженная обратная связь между показателями HbA1c и смертности после достижения порогового значения меньше 48 ммоль/моль (6,5 %), при этом у пациентов с СД 2-го типа молодого и среднего возраста коэффициент отношения рисков был значительно выше, чем у лиц старше 70 лет, в то время как у больных с СД 1-го типа подобной ассоциации с возрастом не наблюдалось [39, 78].

О том, что диабет с высокой долей вероятности можно расценивать как один из детерминантов тяжелого течения коронавирусной инфекции с выраженной клинической манифестацией, атипичной пневмонией, высоким риском развития осложнений и, как следствие, наступления летального исхода, также свидетельствовали данные китайских исследований [31, 50, 86, 89], при этом впервые выявленная гипергликемия представляла собой более прогностически неблагоприятный фактор, чем длительный анамнез СД [15, 75, 77].

Не менее значимую роль в ухудшении прогнозов у пациента с выявленной SARS-CoV-2 играют АГ и нарушения липидного обмена [44]. Отягощенное течение SARS-CoV-2 у пациентов с АГ было наиболее часто встречающейся коморбидной патологией, о чем свидетельствовали результаты анализа 5700 случаев госпитализации пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией в стационары Нью-Йорка, среди которых 56,6 % больных имели повышенные показатели артериального давления (АД) или установленный диагноз АГ. Более редко встречающейся ассоциированной патологией являлись ожирение, на долю которого пришлось 41,7 % случаев, и СД — 33,8 % обследованных [61].

Схожие данные показаны в ретроспективном исследовании, в ходе которого у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией в 49 % случаев наблюдалась АГ [29], аналогично 50 % умерших, находившихся в ОРИТ и подключенных к аппарату ИВЛ, по сведениям Xie J. и соавт. [87], имели АГ. Сравнительный анализ частоты госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии показал преобладание АГ в качестве наиболее встречающейся коморбидной патологии у данной когорты больных [17, 81]. В упомянутом ранее исследовании OpenSAFELY анализ изменения риска смерти пациентов при наличии гипертонии с учетом возраста пациента свидетельствовал о более высокой смертности у лиц моложе 70 лет, в то время как сопряженное воздействие таких факторов, как СД и ожирение, способствовало снижению коэффициента HR до 0,97 (95 % ДИ 0,92–1,01) [85]. Так или иначе, рассматриваемая связь АГ с тяжелым течением SARS-CoV-2 могла быть обусловлена возрастом или наличием тяжелого патологического состояния, следствием которого является повышение АД, в связи с чем не представлялось возможным расценивать АГ как независимый предиктор возникновения у пациента показаний к проведению интенсивной терапии и увеличения риска наступления летального исхода.

Дислипидемия так же ассоциирована с тяжелым течением коронавирусной инфекции: согласно данным метаанализа, включавшего 9 исследований и 3663 наблюдения, нарушения липидного обмена связаны с практически двукратным увеличением

относительного риска (RR) наступления неблагоприятного исхода — 1,39 (95 % ДИ 1,02–1,88), находясь в зависимости от таких предикторов, как возраст, мужской пол и АГ [11].

Одним из аргументов в пользу значимости дислипидемии также являются результаты оценки состояния 5279 больных SARS-CoV-2 (Нью-Йорк, США). Среди них лица с повышенной концентрацией липопротеидов в крови с большей частотой нуждались в стационарном лечении — 26 % общего числа госпитализированных, в то время как доля пациентов с гиперлипидемией составила 11 % всех случаев легкого течения коронавирусной инфекции. Среди находившихся на стационарном лечении больных наблюдалась аналогичная закономерность: количество выписанных из больницы и переведенных в ОРИТ лиц с высоким уровнем липидов в крови составляло 24 против 27 % соответственно [59].

При детальном рассмотрении каждой фракции холестерина отдельно обнаружены следующие тенденции: низкие концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и высокие уровни триглицеридов (ТГ) в крови пациента, согласно исследованиям L. Masana и соавт. [53], можно рассматривать как маркер выраженности воспалительного процесса и, как следствие, тяжелого течения заболевания. Напротив, повышение уровня ЛПВП или аполипопротеина А1 в сыворотке на 10 мг/дл связано с примерно 10 % снижением риска заражения SARS-CoV-2 [53]. Концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови больных до инфицирования по различным данным были значительно выше. Так в ретроспективном анализе J. Fan и соавт. [27] уровень ЛПНП снижался в среднем до 2,5 ммоль/л при прогрессировании заболевания и возвращался в диапазон референсных значений к выздоровлению либо необратимо снижался в среднем до 1,1 ммоль/л вплоть до наступления летального исхода. Результаты оценки предикторов 30-дневной летальности в исследовании, включавшем 654 наблюдения, свидетельствовали о сравнительно более низких показателях общего холестерина и ЛПНП в крови умерших на протяжении всего заболевания. Проведенный корреляционный и многофакторный анализ показали наличие сильной обратной связи с маркерами воспаления и прямой связи с уровнем лимфоцитов, а также отношение рисков смерти в течение 30 дней после госпитализации, равное 1,94 (95 % ДИ 1,14–3,31), при снижении концентрации ЛПНП в крови до 69 мг/дл и ниже. Так как подобный курс сохранялся на протяжении первых семи дней, показатели ЛПНП в указанный период можно было расценить как маркер, позволяющий прогнозировать дальнейшее течение заболевания [10].

В исследовании G. Wang и соавт. [82] уровни общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и ТГ в крови пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции были значительно ниже данных показателей в группе сравнения: в среднем 3,76 против 4,65 ммоль/л ($p = 0,031$), 0,78 против 1,37 ммоль/л ($p < 0,001$), 2,63 против 2,83 ммоль/л ($p < 0,001$) и 1,08 против 1,21 ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. При этом более низкие концентрации липопротеидов в крови наблюдались у больных с осложненным течением заболевания [82].

X. Hu и соавт. [40] в ретроспективном исследовании данных 597 пациентов установили, что уровень ЛПВП начинает снижаться только в случае крайне тяжелого течения инфекции, аналогичные результаты получены и в другой работе [83]. Обнаружено также, что при первичном инфицировании концентрация ЛПВП была ниже, чем у больных вторичной инфекцией, что позволило выдвинуть гипотезу об участии ЛПВП в клеточной регуляции иммунного ответа.

Предположено наличие эффекта воздействия липопротеидов на репликацию вируса SARS-CoV-2, интернализацию и активацию иммунной системы, а потому изменение их уровня в крови больных можно использовать в качестве метода косвенной оценки эффективности проводимой терапии [63]. Аргументом в пользу последнего предположения выступают данные о том, что при сравнении концентрации липопротеидов в крови пациентов на момент госпитализации и через 3–6 мес. после выписки наблюдалась тенденция к нормализации показателей липидного обмена, что соответствовало рентгенологическим признакам частичного разрешения изменений в легких [12, 46]. Таким образом, каждый компонент, формирующий МС, может рассматриваться как независимый фактор тяжелого течения инфекции с высоким риском развития атипичной пневмонии, разнообразных осложнений и наступления летального исхода.

МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ

Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, ориентировочно можно рассматривать как процесс, состоящий из 4 фаз, 1-я из которых представляет собой первичную манифестацию симптомов. Наиболее частые клинические проявления на данном этапе — общая слабость, сухой кашель и лихорадка. В зависимости от условий 1-я фаза может перейти как к 4-й — периоду выздоровления и восстановления, так и ко 2-й фазе, характеризующейся развитием воспалительного процесса в легких

и пневмонии. В соответствии с отсутствием или наличием сопряженного с пневмонией гипоксического состояния, во 2-й стадии принято выделять 2 варианта — 2а и 2б. При наступлении фазы 2б пациенту в обязательном порядке показана госпитализация. Данный этап может смениться 3-й стадией или сразу периодом реконвалесценции, минуя ее. Развитие респираторного дистресс-синдрома, синдрома внелегочного системного воспаления, который нередко сопровождается шоком, вазоплегией, дыхательной недостаточностью, сердечно-легочным коллапсом, миокардитом и острым повреждением почек, характеризует 3-ю фазу патологического процесса. Именно она представляется наиболее прогностически неблагоприятным вариантом течения заболевания, ассоциированным с высокими рисками летального исхода. Исходя из вышеизложенного, МС в контексте данной ситуации представляет собой одно из важнейших условий, способствующих наступлению 3-й фазы заболевания [73]. Основываясь на имеющейся в данный момент информации о патогенезе инфекции SARS-CoV-2, можно предположить несколько механизмов, объясняющих описанные особенности течения заболевания у пациентов с МС.

В первую очередь патогенетическим обоснованием формирования подобной зависимости является нарушение пара- и аутокринной функций жировой ткани вследствие изменения ее структуры с преобладанием висцерального компонента. Это проявляется в развитии гипертрофии адипоцитов, которые активно участвуют в продукции фактора некроза опухоли α (ФНО-α), лептина, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МРС-1), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (IL-6) и 8 (IL-8). Вследствие гипоксии на фоне снижения васкуляризации жировой ткани происходит ишемический некроз и апоптоз гипертрофированных адипоцитов, что способствует повышенной инфильтрации ткани макрофагами провоспалительного фенотипа (М1), которые в свою очередь способствуют выработке IL-1β, IL-6, IL-17, IL-23 и ФНО-α. Помимо макрофагов в состав структур, образующихся вокруг погибших адипоцитов, входят $CD8^+$ Т-лимфоциты и В-лимфоциты, за счет которых количество провоспалительных медиаторов и иммуноглобулина класса G так же возрастает. Следствием активного привлечения Т-лимфоцитов памяти в жировую ткань и снижения пролиферации регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительный IL-10, является истощение их популяции, что ограничивает возможности иммунной системы в борьбе с вирусной инфекцией преимущественно из-за ослабления интерферонового ответа [6, 21, 35, 49]. В то же время ремоделирование жировой ткани приводит к снижению концентрации адипонектина, обладающего противовоспалительным, антиатерогенным и инсулино-сенсибилизирующим действием, за экспрессию которого преимущественно отвечают адипоциты подкожно-жировой ткани [58, 88]. Итогом нарушения равновесия в сторону преобладания провоспалительных цитокинов становится развитие оксидативного стресса в жировой ткани и, как следствие, хронического системного воспаления низкой степени [51, 52].

Резюмируя вышеизложенное, абдоминальное ожирение служит существенным подспорьем для присоединения инфекционных агентов и высокой вероятности микст-инфекции с дисфункциональной иммунной реакцией, что объясняет высокую частоту заболеваемости новой коронавирусной инфекцией среди данной категории пациентов. Одновременно с этим активная продукция провоспалительных цитокинов выступает в качестве субстрата для развития мультисистемного воспалительного синдрома (так называемого цитокинового шторма), что способствует повышению проницаемости сосудов и пропитыванию нейтрофилами легочной ткани за счет активации процессов инфильтрации этих клеток в легкие вирусом SARS-CoV-2. Образующиеся нейтрофильные внеклеточные ловушки и продукты клеточного апоптоза запускают распознавание рецепторами врожденного иммунитета вирусных паттернов, усугубляя выраженность цитокинового шторма. Это ведет к нарушению функции белков межклеточного контакта, формирующих зоны плотного соединения эпителия респираторного тракта, и обусловливает уязвимость эпителия, что способствует развитию тяжелой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома, существенно влияя на прогноз [67].

Ожирение играет значимую роль в формировании как гипергликемии, так и гиперинсулинемии, обусловливающих развитие ИР. Повышение содержания ТГ в составе висцерального жира ассоциировано с замедлением процесса транслокации в мышечных клетках транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) на фоне гиподинамии и нерационального питания и является ключевым фактором, запускающим процесс реструктуризации мембранных фосфолипидов. В итоге на генетическом уровне происходит нарушение механизмов проведения инсулинового сигнала внутрь клетки и увеличение количества липидов в митохондриях мышечных волокон. Последние угнетают гликолиз путем вытеснения субстрата в цикле Рендла, препятствуя утилизации глюкозы миоцитами [9, 13].

Среди многообразия эффектов ФНО-α, чья концентрация в крови повышена у пациентов с ожирением, замедление экспрессии фосфорилирования субстрата глюкозы за счет ингибирования тирозинкиназы инсулинового рецептора и выработки ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани также создают условия для гипергликемии.

Неэтерифицированные (свободные) жирные кислоты, полученные в результате активного расщепления липидов в адипоцитах висцеральной жировой ткани, накапливаются в печени, оказывая негативное влияние на способность гепатоцитов к экстракции инсулина. В итоге снижение чувствительности гепатоцитов к нему прогрессирует, что обеспечивает развитие гиперинсулинемии.

Длительное поддержание этого состояния обеспечивается действием лептина, который одновременно стимулирует выработку инсулина и подавляет его утилизацию, ограничивая скорость глюконеогенеза и замедляя гликолиз путем ингибирования фосфофруктокиназы. Одно из свойств инсулина — одномоментная стимуляция экспрессии мРНК лептина, что запускает замкнутый цикл.

В условиях гиперинсулинемии количество действующих рецепторов инсулина неуклонно снижается, закрепляя механизм формирования ИР. Процессы утилизации глюкозы периферическими тканями замедляются, свободные жирные кислоты также ингибируют действие инсулина, при этом выработка гепатоцитами глюкозы сохраняется в том же объеме и впоследствии возрастает. Исходом описанных процессов становится хронизация состояния гипергликемии и постепенное снижение объемов секреции инсулина длительно стимулированными β-клетками с последующим развитием недостаточности инсулина, что лежит в основе СД 2-го типа [8, 30, 76, 80].

В условиях ИР происходит снижение активности серин-треониновой протеинкиназы (mTORC2) в жировой ткани и, соответственно, дерепрессия MPC-1. Так как mTORC2 играет весьма значимую роль в опосредованном пути активации макрофагов иммуномодуляторного и тканевого ремоделлирующего типа (М2), подавление его эффектов смещает баланс в сторону повышенного репрограммирования макрофагов в фенотип М1. Таким образом, ИР выступает в качестве независимого фактора развития воспаления в жировой ткани и в совокупности с ожирением взаимно усугубляет выраженность данного процесса [42, 71].

Вдобавок синергизм инфицирования SARS-CoV-2 и ИР, объясняющий повышение риска развития осложнений, может быть обусловлен тропностью вируса к тем же органам и тканям, которые являются мишенями повреждения при СД 2-го типа. В качестве не менее значимого механизма, оказывающего влияние на выраженность симптоматики и вероятность развития осложнений при заболевании, которое вызвано новой коронавирусной инфекцией, по всей вероятности, можно рассматривать дисфункцию легких. С одной стороны, избыточное накопление висцерального жира приводит к смещению диафрагмы наверх и уменьшению легочного объема, что со временем может вызвать коллапс дыхательных путей в нижних долях легкого. С другой — стимулируя преганглионарные парасимпатические волокна в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва, инсулин способен усиливать реактивность дыхательных путей. Цитокины блокируют пострецепторный путь передачи сигнала от инсулинового рецептора к его субстратам и к фосфоинозитид-3-киназе (PI3K), прерывая таким образом сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, который обеспечивает анаболическое действие инсулина. В результате наблюдается снижение выработки оксида азота (NO) в эндотелии сосудов. При этом опосредованный путь передачи сигнала через митоген-активируемые протеинкиназы не затрагивается, что влечет за собой потенцирование его действия и, как следствие, повышенную продукцию эндотелина-1.

Итогом системной эндотелиальной дисфункции становится дисбаланс механизмов регуляции системного АД, а также высокая вероятность развития хронической бронхообструкции и бронхоспазма [67].

Следует отметить, что связь между ИР и течением заболевания, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, носит двусторонний характер. По всей вероятности, вирус обладает тропностью к β-клеткам поджелудочной железы на поверхности мембран. Данное обстоятельство может объясняться экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на поверхности их мембран. Спайк-белок вируса обладает высоким сродством к рецепторам АПФ2, это облегчает транспорт вируса внутрь клетки и обусловливает его высокую вирулентность, так как помимо клеток поджелудочной железы АПФ2 продуцируется эндотелиальными клетками легочных артерий, а также сердца, нервной системы, почек, кишечника и кровеносных сосудов, что обеспечивает тропность к ним вируса.

Согласно некоторым данным в качестве мишеней для вируса также выступают протоки и панкреатодуоденальные артерии, что вносит свой вклад в отрицательное действие SARS-CoV-2 на поджелудочную железу. Впоследствии наблюдается

дисфункция β-клеток и нарушается процесс секреции инсулина [38, 48].

Вместе с тем результаты исследований на животных моделях демонстрировали значимость дефицита АПФ2 в прогрессировании нарушений пролиферации β-клеток, усилении их окислительного стресса и, как следствие, увеличении выраженности гипергликемии. Это обстоятельство может создавать дополнительные трудности при выборе оптимальной тактики лечения [62, 72]. К спектру эффектов ИР, приводящих к стойкому повышению системного АД, помимо недостаточности NO и эндотелиальной дисфункции, относятся гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также повышенное содержание ионов натрия и калия внутри клеток. Указанные причины развития АГ являются следствием невозможности в условиях ИР реализовать механизм подавления экспрессии ангиотензиногена в проксимальных канальцах почек под действием инсулина. В конечном счете возрастает склонность сосудов к вазоконстрикции, что усиливает эндотелиальное повреждение, развивается гиперволемия и происходит перераспределение кровотока в кардиопульмональную область. В то же время свой вклад в нарастание давления в почечных артериях и чрезмерную активацию РААС вносит механический компонент, реализуемый за счет увеличенного количества околопочечной жировой клетчатки [16, 26].

АПФ2, связанный с S-белком вируса SARS-CoV-2, утрачивает свои функции, а при гиперактивности РААС выработка свободного фермента подавляется. Последствиями данного процесса становятся избыточная продукция ангиотензина (АТ) II и нарушение секреции инсулина. Последнее обстоятельство приводит к развитию абсолютной недостаточности инсулина и, как итог, к более раннему возникновению потребности в заместительной инсулинотерапии [20, 91].

Особое значение в патогенезе тяжелого течения новой коронавирусной инфекции имеет способность АТ II стимулировать выработку проколлагена через АТ 1-рецепторы при поражении легких, потенцировать экспрессию тканевого фактора и тромбоцитарного фактора роста с увеличением агрегации тромбоцитов, индуцировать рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также транскрипцию в них IL-6. Таким образом, избыток АТ II способствует прогрессированию провоспалительной активности цитокинов, АГ, атеросклеротического и тромботического поражения сосудов и, как следствие, ухудшению прогноза при инфицировании SARS-CoV-2 [55].

Прогрессирование выраженности метаболических нарушений сопряжено с увеличением содержания атерогенных липопротеинов и ТГ, а также со снижением концентрации ЛПВП в крови. В первую очередь это обусловлено избыточным поступлением неэтерифицированных жирных кислот, потенцированием действия триглицеридсинтетазы и 3-гидрокси-3-метил-КоА-редуктазы с последующим повышением выработки и накоплением ТГ в жировой ткани при абдоминально-висцеральном ожирении. За счет резистентности к действию инсулина также снижается активность эндотелиальной липопротеинлипазы (ЛПЛ), что приводит к нарушению утилизации липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и замедлению процесса образования ЛПВП, так как одним из источников их продукции является гидролиз ЛПОНП. Наличие гиперинсулинемии создает условия для ускоренного распада ЛПВП. Закономерным итогом становится дислипидемия [14, 66].

Обнаруженное при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 снижение концентрации холестерина и его фракций в крови может быть связанным с негативными эффектами провоспалительных цитокинов, преимущественно ФНО-α, IL-1 и IL-6, на ферментативную активность липопротеинлипазы с образованием к ней антител [32]. Одномоментно повышение количества свободных радикалов в инфицированных клетках способствует перекисному окислению липидов, поэтому для достоверной оценки показателей липидного обмена при обследовании необходимо определение концентрации окисленного ЛПНП в сыворотке крови пациентов. Это обстоятельство не учитывалось в большинстве метаанализов. Другим немаловажным вопросом можно считать нарушение проницаемости сосудистой стенки, что объясняет увеличение объема внутриальвеолярного экссудата и снижение уровня липопротеинов в плазме крови при прогрессировании заболевания. Исходя из имеющейся информации о влиянии вируса на липидный профиль, показатели липидограммы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией можно рассматривать как маркер течения заболевания [83].

Итак, патогенез инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, имеет схожие с МС механизмы воздействия, что при сочетании этих двух состояний обеспечивает более выраженную клиническую картину заболевания, высокий риск развития осложнений и наступления неблагоприятного исхода.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

К настоящему времени не существует унифицированных рекомендаций по лечению коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическими

нарушениями. Однако, учитывая общность патофизиологических процессов, можно выделить ряд особенностей.

Назначение лечения, направленного на борьбу с ожирением, может стать хорошим подспорьем для улучшения прогнозов в отношении новой коронавирусной инфекции. Наибольшей эффективностью обладает комплексный подход, направленный на модификацию образа жизни, заключающуюся в формировании адекватных установок в отношении пищевого поведения и изменении пищевого рациона в сочетании с соответствующими нормативам физическими нагрузками.

При медикаментозном лечении ожирения на территории Российской Федерации, как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, применяют Орлистат, лираглутид и сибутрамин. Будучи селективным ингибитором липазы поджелудочной железы, Орлистат уменьшает всасывание жиров в кишечнике. Лираглутид (аналог глюкагоноподобного пептида 1) стимулирует нейроны вентромедиального ядра, одновременно с этим оказывая подавляющее действие на нейроны латерального ядра гипоталамуса, замедляет моторику желудка, а также увеличивает активность глюкозозависимой секреции инсулина. Сибутрамин, который является ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, способствует более раннему наступлению чувства насыщения и уменьшению объемов потребляемой пищи.

Применение лекарственных средств показано в случаях, если ИМТ пациента с МС превышает 27 кг/м^2. В таком случае критериями оценки эффективности проводимых мероприятий станет снижение массы тела на 5 % и более при отсутствии установленного диагноза СД 2-го типа или более 3 % исходного веса при наличии диабета после курса приема препарата длительностью 3 мес. В случаях, когда ожидаемый эффект не был достигнут или при ИМТ пациента больше 40 мг/кг^2, необходимо решение вопроса о выполнении бариатрической операции [4].

Согласно клиническим наблюдениям, назначение инсулинотерапии пациентам с диагностированным СД 2-го типа при среднем и тяжелом течении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, ухудшало прогноз. Среди ретроспективных исследований данного вопроса отмечалось снижение показателей смертности среди лиц, получавших метформин в качестве основной гипогликемической терапии. С одной стороны, ввиду ограниченного объема информации достоверность полученных результатов может вызывать сомнения, так как зачастую потребность в заместительной терапии инсулином наблюдается при более тяжелом течении СД 2-го типа. Фармакологический эффект метформина, заключающийся в активации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, может негативно сказываться на проникновение вируса в клетки-мишени. Противовоспалительное действие препарата также может сыграть роль в предотвращении развития мультисистемного воспалительного синдрома. Некоторые доклинические исследования показали уменьшение выраженности фиброза легких при лечении метформином, что является аргументом в пользу целесообразности выбора данного препарата для осуществления гликемического контроля на фоне новой коронавирусной инфекции [34, 68–70].

Применение препаратов сульфонилмочевины ассоциировано с риском развития гипогликемических состояний у лиц, находящихся на лечении в условиях ОРИТ и ограниченных в питании. Способность лекарственных средств данной группы блокировать рецепторы КАТФ-канала повышает риск поражения эндотелиальных клеток сердца, тропностью к которым обладает вирус SARS-CoV-2. Принимая во внимание описанные обстоятельства, для больных с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции рекомендуется выбирать новые лекарственные формы, которые селективно связываются с рецепторами β-клеток поджелудочной железы. Это позволит нивелировать предполагаемые отрицательные эффекты [36, 90].

Использование ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера (SGLT2) сопряжено с высоким риском развития эугликемического кетоацидоза, поэтому их назначение пациентам, нуждающимся в интенсивной терапии, тоже нежелательно. Так как применение SGLT2 позволяет увеличить концентрации лактата и снизить внутриклеточный pH, уменьшая вирусную нагрузку, их назначение теоретически можно рассматривать как дополнение к противовирусной терапии [25].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) способны подавлять выработку ФНО-α, IL-1β и IL-6, а также ингибировать образование активных форм кислорода, оказывая противовоспалительное и протективное действие на эндотелий сосудов. Поэтому данная группа препаратов может расцениваться как один из предпочтительных вариантов гипогликемической терапии. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, обладают противовоспалительным эффектом, обусловленным их активной экспрессией в макрофагах, тем самым снижая секрецию ФНО-α, IL-1β, а также IL-6, и потенцирующим действием на выработку АПФ2. Таким образом, назначение данной группы лекарственных средств,

вероятно, уменьшает поражение легких и снижает риск наступления летального исхода [19].

Большим преимуществом в случаях тяжело протекающей инфекции обладают ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), в первую очередь за счет возможности их применения при нарушении функции почек и низкого риска развития гипогликемии. Результаты проспективных исследований свидетельствовали о низкой частоте наступления гипогликемических осложнений и достижении более адекватного гликемического контроля при использовании препаратов указанной группы в сочетании с более низкими дозами инсулина, нежели при болюсном введении базального инсулина [38]. Имея сродство с рецептор-связывающим доменом S-белка, ДПП-4 может выступать в роли мишени для SARS-CoV-2, тем самым снижая вирусную нагрузку [47]. Подводя итог, отметим, что в случаях наличия у пациента недостаточности инсулина комбинированное лечение с антигипергликемическими препаратами предположительно позволит соблюсти баланс между клинической пользой в лечении СД 2-го типа и вирусной инфекции и негативными эффектами инсулинотерапии.

Особенности развития инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, диктуют необходимость внимательного выбора оптимальной антигипертензивной терапии, так как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ II теоретически могут внести свой вклад в отягощенное течение заболевания. Большинство исследований, касающихся данной проблемы, не демонстрировали четкой закономерности между применением указанных лекарственных средств и увеличением шансов возникновения необходимости в стационарном лечении или наступления летального исхода. Несмотря на то что у медицинского сообщества нет четкой позиции относительно этого вопроса, большинство клиницистов при установленном диагнозе новой коронавирусной инфекции предпочитают назначать пациентам с АГ другие группы антигипертензивных препаратов. В противном случае, при отсутствии возможности стабилизировать АД при помощи альтернативных вариантов лечения, пациенты продолжают принимать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ II [68].

Вопрос применения гиполипидемической терапии при заражении вирусом SARS-CoV-2 остается дискуссионным. Приведенные в предыдущих разделах статьи данные демонстрировали четкую корреляцию между осложненным течением коронавирусной инфекции и уровнем липопротеинов в плазме крови. Большинство аргументов в пользу отмены средств, способствующих нормализации липидного обмена, основываются на особенностях патогенеза заболевания и статистических показателях. Однако некоторые исследования демонстрировали отсутствие отрицательного влияния на течение и исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Напротив, проведенный анализ исследования «случай – контроль» показал сравнительно меньшую частоту госпитализации пациентов, получающих лечение статинами, в ОРИТ [56].

Исходя из оценки большого объема информации, Z. Iqbal и соавт. [44] сформулировали следующие рекомендации:

1) пациенты с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции должны продолжать придерживаться рекомендованной диеты и образа жизни, а также принимать гиполипидемическую терапию;
2) лечение гиполипидемическими препаратами можно временно приостановить при невозможности перорального приема лекарственных средств ввиду тяжести состояния больного;
3) в случаях назначения антикоагулянтной терапии рекомендована оценка лекарственного взаимодействия с принимаемым гипогликемическим средством;
4) следует прекратить лечение или снизить дозу лекарственных средств при следующих изменениях лабораторных показателей — повышение уровня креатинкиназы в 10 раз выше верхней границы референсных значений при отсутствии соответствующей симптоматики или в 5 раз при появлении клинических проявлений; как минимум 3-кратное увеличении концентрации АЛТ и АСТ в крови по сравнению с верхней границей нормы;
5) при подозрении на выраженное потенцирующее действие принимаемых препаратов рекомендовано рассмотреть возможность снижения дозы или поиска альтернативы;
6) при возникновении симптомов миозита на фоне применения статинов рекомендован мониторинг состояния функции почек;
7) при наличии клинических или биохимических изменений, свидетельствующих о развитии миопатии, проводимое лечение фибратами следует приостановить;
8) при подозрении на развитие острого почечного повреждения со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии фибратами рекомендовано отменить прием препарата;
9) если пациент находится в критическом состоянии, применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот не требует отмены;

10) в случаях невозможности оценить риск наступления сердечно-сосудистых осложнений, учитывая возможность вмешательства в абсорбцию лекарственных препаратов, целесообразно прекратить прием секвестрантов желчных кислот;
11) ввиду отсутствия доказанной эффективности ниацина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, следует временно прекратить применение препарата;
12) аферез липопротеинов является безопасным и должен быть продолжен, при наличии технической возможности его проведения;
13) если лечение приостановлено, после стабилизации состояния больного рекомендовано дополнительное проведение персонифицированной оценки предполагаемых рисков и пользы возобновления гиполипидемической терапии [10].

Противоречивые результаты демонстрируют данные исследования эффективности и безопасности противовирусной терапии, назначенной пациентам с МС. По всей видимости, хлорохин способен ингибировать репликацию SARS-CoV-2 за счет гликозилирования АПФ2 путем блокады связи между вирусом и рецептором, в том числе и в результате повышения эндосомального pH. Тем не менее данный противовирусный препарат негативно влияет на удлинение интервала *QT*, развитие ретинопатии и сердечно-сосудистых нарушений, что ограничивает возможности его применения у пациентов с МС.

Гидроксихлорохин (HCQ) так же увеличивает внутриклеточный pH и ингибирует лизосомальную активность в антигенпрезентирующих клетках. Этот процесс снижает активацию Т-клеток, дифференциацию и экспрессию костимулирующих белков и выработку цитокинов. В цитоплазме он препятствует синтезу вирусных нуклеиновых кислот, вероятно, подавляя гиперреактивность иммунной системы, вызванную вирусом. Комбинированная терапия HCQ с азитромицином в течение 6 дней свидетельствовала о высокой эффективности избранной тактики лечения. Тем не менее противоречивая информация о безопасности длительного приема препарата не позволяет расценивать HCQ как препарат для широкого применения в лечении инфекции SARS-CoV-2.

Целесообразность назначения фавипиравира в целях снижения инфицирования вирусом SARS-CoV-2 обусловлена ингибированием активности РНК-полимеразы. Антиретровирусные препараты Лопинавир и Ритонавир продемонстрировали *in vitro* высокую активность против других типов коронавируса путем ингибирования 3-химотрипсиноподобной протеазы. Однако объем имеющихся данных о клинической эффективности указанных противовирусных препаратов недостаточен для принятия однозначного решения в пользу их выбора. Ремдесивир обладает широким противовирусным спектром против филовирусов, парамиксовирусов, пневмовирусов и коронавирусов. Исследования *in vitro* показали способность ремдесивира подавлять репликацию SARS-CoV-2 в легких, при этом широкий спектр выявляемых побочных эффектов во время наблюдения за пациентами требует всестороннего клинического обследования пациентов с осложнениями, связанными с метаболическим синдромом.

Потенциальной адъювантной терапией новой коронавирусной инфекции можно считать использование иммуноглобулинов плазмы выздоравливающих или гипериммунных лиц, что обосновывается способностью антител выздоровевших пациентов помочь в иммунном ответе против вируса или стать основным методом профилактики, особенно для пациентов с метаболическими нарушениями. Нитазоксанид (в РФ препарат не зарегистрирован) обладает широкой противовирусной активностью и относительно благоприятным профилем безопасности. Исследования *in vitro* продемонстрировали его противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2, однако убедительных доказательств нет, что диктует необходимость дальнейшего изучения препарата в качестве терапевтического варианта COVID-19.

Дополнительные трудности при определении тактики лечения могут возникнуть при назначении антикоагулянтной терапии и назначении глюкокортикостероидов. Это связано с высокими рисками тромботических осложнений, одновременно имеющих место как при наличии МС, так и при развитии инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2. Последнее обстоятельство объясняется высоким уровнем медиаторов воспаления и иммуноглобулинов, вследствие чего повышается вязкость крови. При проведении ИВЛ и катетеризации центральной вены пациентов с метаболическими нарушениями следует соблюдать особую осторожность ввиду высокой вероятности дополнительного повреждения эндотелия. В свою очередь, применение глюкокортикостероидов показано в целях уменьшения выраженности воспалительного процесса в легких. Данное преимущество может быть нивелировано из-за побочных эффектов, в частности гипергликемии и присоединения вторичной инфекции, что является значимым ограничением для назначения глюкокортикостероидных препаратов пациентам с МС [22].

По данным Минздрава России, в сравнении со взрослым населением дети болеют новой коронавирусной инфекцией с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что дети составляют до 10 % в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2 % в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 6–7 % зарегистрированных случаев COVID-19 [1]. Схемы лечения детей с инфекцией SARS-CoV-2 определяются тяжестью течения болезни, варьирующей, как и у взрослых, от бессимптомного течения до критической формы с мультисистемным воспалительным синдромом, цитокиновым штормом, Кавасаки-подобным синдромом, септическими осложнениями. Избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, как и у взрослых пациентов, являются факторами риска тяжелого течения заболевания, определяющего состав и объем терапии: применение оксигенотерапии, противовирусных средств, антикоагулянтов, глюкокортикостероидов, иммуноглобулина, антибактериальных препаратов и т. д. [54].

В то же время внимание исследователей привлекает проблема повышения риска развития и прогрессирования избыточной массы тела и ожирения в популяции на фоне длительных противоэпидемических мероприятий, приводящих к снижению уровня физической активности, гиподинамии, нарушению режима дня, деформации структуры досуга и социальных связей [5]. Опасным на этапе формирования личности является замещение в длительном периоде системы позитивной мотивации к успехам в спорте (в том числе в командных видах с преобладанием аэробных нагрузок) общественно одобряемой моделью поведения, акцентированной на выполнении ограничительных требований и избегании рисков.

В период противоэпидемических мероприятий дети оказываются наиболее уязвимыми в плане утраты важнейших компонентов здорового образа жизни, в частности рациональных, здоровых стереотипов питания, регламентирования «экранного» времени, ответственного планирования учебного времени и досуга, регулярных и интенсивных физических нагрузок [65, 79, 84]. Таким образом, длительный период ограничительных мероприятий требует дополнительного внимания врачей, педагогов и специалистов по реабилитации к проблеме сохранения приверженности детей и родителей здоровому образу жизни.

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ

В первую очередь реабилитация необходима пациентам, перенесшим инфекцию в тяжелой и среднетяжелой форме, с последующим развитием осложнений и органной недостаточности. Реабилитационные мероприятия должны быть персонифицированными и фокусироваться на индивидуальных проблемах и потребностях пациента. Восстановительные мероприятия могут проводиться в реабилитационном центре или в домашних условиях, а отсроченное восстановление — в оздоровительных и санаторно-курортных учреждениях. При морбидном ожирении лечение, реабилитация и уход за пациентами в условиях ОРИТ часто осложняются ввиду трудностей при транспортировке, переворачивании, использовании визуализирующих методов исследования [3].

Обобщение данных о реабилитации пациентов с тяжелой формой заболевания в ОРИТ позволило выделить так называемый синдром последствия интенсивной терапии больных COVID-19. Он проявляется комплексом соматических, неврологических и социально-психологических изменений в состоянии больных коронавирусной инфекцией и чаще всего наблюдается при продолжительном пребывании на ИВЛ пожилых людей с сопутствующими заболеваниями, влияющими на выраженность дыхательных, неврологических и опорно-двигательных нарушений. В качестве наиболее частых проявлений синдрома выделяют полинейропатию, трудности отвыкания от ИВЛ, одышку, атрофию мышц, обеспечивающих самостоятельное дыхание, общую слабость, нарушение чувствительности, диафрагмальный дискомфорт, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, дисфагию, тревожность, депрессию, когнитивные и другие нарушения мыслительной деятельности [2].

Синдром последствия интенсивной терапии нередко сочетается с симптомами посттравматического стресса, такими как психоэмоциональная лабильность, неприятные воспоминания, тревожное состояние, приступы страха, нарушение сна, депрессия и замкнутость. По разным оценкам, у 20 % пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией, почти в 2 раза повышается риск развития деменции и психических расстройств. Это связано как с непосредственными, так и опосредованными последствиями перенесенного заболевания. Реальность такого прогноза подтверждена анализом электронных медицинских карт свыше 60 тыс. больных, переболевших коронавирусной инфекцией. Уже в первые 3 мес. после выздоровления у каждого пятого выявлялись первые признаки тревоги, депрессии и бессонницы [45].

Выделяют несколько аспектов реабилитации больных COVID-19: медицинский, физический, образовательный и психологический. Медицинский аспект состоит из обследования, оценки клинического состояния больного, выявления и коррекции традиционных кардиоваскулярных факторов риска, соответствующей лекарственной терапии. Психологический аспект реабилитации связан с необходимостью психологической адаптации пациента к перенесенной болезни, повышения его устойчивости к стрессовым ситуациям, проведением при необходимости лечения тревожно-депрессивных расстройств [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с МС считаются одной из наиболее уязвимых к неблагоприятному течению инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, категорий населения. Основной причиной данного обстоятельства выступает общность точек приложения механизмов развития метаболических изменений и новой коронавирусной инфекции. Комбинированное воздействие на органы-мишени наносит ощутимый урон организму и создает трудности при выборе наиболее эффективной и, что не менее значимо в конкретной ситуации, безопасной тактики лечения. Высокая вероятность возникновения осложнений и, как следствие, необходимость назначения интенсивной терапии определяют высокую потребность в осуществлении реабилитационных мероприятий. Согласно результатам исследований, проводимых в рамках изучения поставленных вопросов и реализации связанных с ними задач, предпочтителен персонифицированный подход.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., и др. Методические рекомендации Минздрава России. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020) // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
2. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018. № 2. С. 12–23. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
3. Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы // CardioСоматика. 2020. Т. 11, № 4. С. 6–14. DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570
4. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17, № 4. С. 375–384. DOI: 10.14341/omet12663
5. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Ожирение у детей. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2021. 77 с.
6. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16, № 4. С. 3–17. DOI: 10.14341/omet12218
7. Ahlström B., Frithiof R., Hultström M., et al. The Swedish COVID-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality // Acta Anaesthesiol Scand. 2021. Vol. 65, No. 4. P. 525–533. DOI: 10.1111/aas.13781
8. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. 2005. Vol. 366, No. 9491. P. 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N Engl J Med. 2002. Vol. 346. P. 1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMra011775
10. Aparisi Á., Iglesias-Echeverría C., Ybarra-Falcón C., et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19 // medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.06.20207092
11. Atmosudigdo I.S., Pranata R., Lim M.A., et al. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression // Clin Med Insights: Endocrinol Diabetes. 2020, Vol. 14. P. 1–7. DOI: 10.1177/1179551421990675
12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev. 2020. Vol. 14, No. 3. P. 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
13. Berg C.M., Lappas G., Strandhagen E., et al. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program // Am J Clin Nutr. 2008. Vol. 88, No. 2. P. 289–297. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.289
14. Blaton V.H., Korita I., Bulo A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? // Biochem Med. 2008. Vol. 18, No. 2. P. 14–24. DOI: 10.11613/BM.2008.003

15. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States // J Diabetes Sci Technol. 2020. Vol. 14, No. 4. P. 813–821. DOI: 10.1177/1932296820924469
16. Borghi F., Sevá-Pessôa B., Grassi-Kassisse D.M. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome // Cell Tissue Res. 2016. Vol. 366, No. 3. P. 543–548. DOI: 10.1007/s00441-016-2515-6
17. Borobia A.M., Carcas A.J., Arnalich F., et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe // J Clin Med. 2020. Vol. 9, No. 6. ID 1733. DOI: 10.3390/jcm9061733
18. Cai Q., Chen F., Wang T., et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China // Diabetes Care. 2020. Vol. 43, No. 7. P. 1392–1398. DOI: 10.2337/dc20-0576
19. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // Diabetologia. 2020. Vol. 63. P. 1500–1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
20. Chee Y.J., Ng S.J.H., Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus // Diabetes Res Clin Pract. 2020. Vol. 164. ID 108166. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108166
21. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // J Lipid Res. 2005. Vol. 46, No. 11. P. 2347–2355. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
22. Costa F.F., Rosário W.R., Ribeiro Farias A.C., et al. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies // Diabetes & metabolic syndrome. 2020. Vol. 14, No. 5. P. 809–814. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.016
23. COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. World Obesity Federation. 2021 [Internet]. Дата обращения: 05.07.2021. Доступ по ссылке: https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf
24. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Дата обращения: 02.07.2021. Доступ по ссылке: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
25. Cure E., Cure M.C. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis // Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev. 2020. Vol. 14, No. 4. P. 405–406. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.024
26. Das U.N. Renin–angiotensin–aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome // J Transl Int Med. 2016. Vol. 4, No. 2. P. 66–72. DOI: 10.1515/jtim-2016-0022
27. Fan J., Wang H., Ye G., et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019 // Metabolism. 2020. Vol. 107. ID 154243. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243
28. Fan V.S., Dominitz J.A., Eastment M.C., et al. Risk factors for testing positive for SARS-CoV-2 in a national US healthcare system // Clin Infect Dis. 2020. Vol. 73, No. 9. P. e3085–e3094. DOI: 10.1093/cid/ciaa1624
29. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // JAMA. 2020. Vol. 323, No. 16. P. 1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
30. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic // Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology. 2008. Vol. 28, No. 4. P. 629–636. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
31. Guan W.J. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. 2020. Vol. 382. P. 1859–1862. DOI: 10.1056/NEJMc2005203
32. Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: Roles of inflammation and dyslipidemia // J Autoimmun. 2007. Vol. 28, No. 2–3. P. 69–75. DOI: 10.1016/j.jaut.2007.02.004
33. Hamer M., Kivimäki M., Gale C.R., Batty G.D. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK // Brain, Behavior, and Immunity. 2020. Vol. 87. P. 184–187. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.059
34. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // Obes Med. 2020. Vol. 19. ID 100290. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100290
35. Hersoug L.G., Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? // Allergy. 2007. Vol. 62, No. 10. P. 1205–1213. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01506.x
36. Hilser J.R., Han Y., Biswas S., et al. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection // J Lipid Res. 2021. Vol. 62. ID100061. DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100061
37. Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C., et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people // Heart. 2020. Vol. 106, No. 19. P. 1503–1511. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317393
38. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease in-

hibitor // Cell. 2020. Vol. 181, No. 2. P. 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
39. Holman N., Knighton P., Kar P., et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study // Lancet Diabetes Endocrinology. 2020. Vol. 8, No. 10. P. 823–833. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0
40. Hu X., Chen D., Wu L., et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection // Clinica Chimica Acta. 2020. Vol. 510. P. 105–110. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.015
41. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev. 2020. Vol. 14, No. 4. P. 395–403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
42. Huang S.C., Smith A.M., Everts B., et al. Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2-IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation // Immunity. 2016. Vol. 45, No. 4. P. 817–830. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.016
43. IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019). Demographic and geographic outline [Internet]. Дата обращения: 03.07.2021. Доступ по ссылке: https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html
44. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S., et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK // Aterosclerosis. 2020. Vol. 313. P. 126–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008
45. Kim S.Y., Kumble S., Patel B., et al. Managing the Rehabilitation Wave: Rehabilitation Services for COVID-19 Survivors // Arch Phys Med Rehabil. 2020. Vol. 101, No. 12. P. 2243–2249. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.372
46. Li G., Du L., Cao X., et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients // BMC Infect Dis. 2021. Vol. 21. ID 299. DOI: 10.1186/s12879-021-05984-1
47. Li Y., Zhang Z., Yang L., et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike // iScience. 2020. Vol. 23, No. 8. ID 101400. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101400
48. Liu F., Long X., Zhang B., et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection // Clin Gastroenterol Hepatol. 2020. Vol. 18, No. 9. P. 2128–2130. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
49. Liu R., Nikolajczyk B.S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond // Front Immunol. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01587
50. Lorenzo-González C., Atienza-Sánchez E., Reyes-Umpierrez D., et al. Safety and efficacy of DDP4-inhibitors for management of hospitalized general medicine and surgery patients with type 2 diabetes // Endocr Pract. 2020. Vol. 26, No. 7. P. 722–728. DOI: 10.4158/EP-2019-0481
51. Manna P., Jain S.K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies // Metabolic syndrome and related disorders. 2015. Vol. 13, No. 10. P. 423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
52. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases // Int J Mol Sci. 2014. Vol. 16, No. 1. P. 378–400. DOI: 10.3390/ijms16010378
53. Masana L., Correig E., Ibarretxe D., et al.; STACOV-XULA research group. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity // Sci Rep. 2021. Vol. 11. No. 1. ID 7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5
54. Medrano M., Cadenas-Sanchez C., Oses M., et al. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: A longitudinal analysis from the MUGI project // Pediatr Obes. 2021. Vol. 16. No. 4. ID e12731. DOI: 10.1111/ijpo.12731
55. Miesbach W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19 // TH open. 2020. Vol. 4, No. 2. P. e138–e144. DOI: 10.1055/s-0040-1713678
56. Mirzaei F., Khodadadi I., Vafaei S.A., et al. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy // Prim Care Diabetes. 2021. Vol. 15, No. 3. P. 409–416. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.01.002
57. Obesity: missing the 2025 global targets. World Obesity Federation. 2020 [Internet]. Дата обращения: 09.07.2021. Доступ по ссылке: https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Missing-the-2025-Global-Targets-Report-FINAL-WEB.pdf
58. Okada-Iwabu M., Iwabu M., Ueki K., et al. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity // Diabetes Metab J. 2015. Vol. 39, No. 5. P. 363–372. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.5.363
59. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // The BMJ. 2020. Vol. 369. ID m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
60. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City // medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794
61. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // JAMA. 2020. Vol. 323, No. 20. P. 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
62. Roca-Ho H., Palau V., Gimeno J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal func-

tion in diabetic mice // Lab Invest. 2020. Vol. 100, No. 9. P. 1169–1183. DOI: 10.1038/s41374-020-0440-5
63. Roccaforte V., Daves M., Lippi G., et al. Altered lipid profile in patients with COVID-19 infection // JLPM. 2021. Vol. 6. DOI: 10.21037/jlpm-20-98
64. Rottoli M., Bernante P., Belvedere A., et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre // Eur J Endocrinol. 2020. Vol. 183, No. 4. P. 389–397. DOI: 10.1530/EJE-20-0541
65. Rundle A.G., Park Y., Herbstman J.B., et al. COVID-19-related school closings and risk of weight gain among children // Obesity (Silver Spring). 2020. Vol. 28, No. 6. P. 1008–1009. DOI: 10.1002/oby.22813
66. Ruotolo G., Howard B.V. Dyslipidemia of the metabolic syndrome // Curr Cardiol Rep. 2002. Vol. 4. P. 494–500. DOI: 10.1007/s11886-002-0113-6
67. Santos A., Magro D.O., Evangelista-Poderoso R., Saad MJ.A. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications // Diabetol Metab Syndr. 2021. Vol. 13, No. 23. P. 1–14. DOI: 10.1186/s13098-021-00639-2
68. Savoia A., Volpe M., Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19 // Circ Res. 2021. Vol. 128, No. 7. P. 1062–1079. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
69. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality // Diabetol Metab J. 2020. Vol. 46. No. 6. P. 423–426. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.006
70. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes // Diabetes Res Clin Pract. 2020. Vol. 164. ID 108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
71. Shimobayashi M., Albert V., Woelnerhanssen B., et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue // J Clin Investig. 2018. Vol. 128, No. 4. P. 1538–1550. DOI: 10.1172/JCI96139
72. Shoemaker R., Yiannikouris F., Thatcher S., Cassis L. ACE2 deficiency reduces β-cell mass and impairs β-cell proliferation in obese C57BL/6 mice // Am J Physiol — Endocrinol Metab. 2015. Vol. 309, No. 7. P. E621–E631. DOI: 10.1152/ajpendo.00054.2015
73. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal // J Heart Lung Transplant. 2020. Vol. 39, No. 5. P. 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
74. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation // Obesity (Silver Spring). 2020. Vol. 28, No. 7. P. 1195–1199. DOI: 10.1002/oby.23006
75. Singh A.K., Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19 // Diabetes Res Clin Pract. 2020. Vol. 167. ID108382. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108382
76. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population // Int J Med Sci. 2016. Vol. 13, No. 1. P. 25–38. DOI: 10.7150/ijms.13800
77. Stefan N., Birkenfeld A.L., Schulze M.B., Ludwig D.S. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. Nature Review // Endocrinology. 2020. Vol. 16. P. 341–342. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
78. Steinberg E., Wright E., Kushner B. In Young Adults with COVID-19, Obesity Is Associated with Adverse Outcomes // West JEM: Integrating Emergency Care with Population Health. 2020. Vol. 21, No. 4. P. 752–755. DOI: 10.5811/westjem.2020.5.47972
79. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L., et al Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Journal Clin Endocrinol Metabol. 2017. Vol. 102, No. 3. P. 709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573
80. Tsubai T., Noda Y., Ito K., et al. Insulin elevates leptin secretionand mRNA levels via cyclicAMP in 3T3-L1 adipocytesdeprived of glucose // Heliyon. 2016. Vol. 2, No. 11. ID e00194. DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00194
81. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
82. Wang G., Zhang Q., Zhao X., et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study // Lipids Health Dis. 2020. Vol. 19. ID 204. DOI: 10.1186/s12944-020-01382-9
83. Wei X., Zeng W., Su J., et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19 // J Clin Lipidol. 2020. Vol. 14. No. 3. P. 297–304. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008
84. WHO guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age. 2019 [Internet]. Дата обращения: 28.07.2021. Доступ по ссылке: https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664
85. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // Nature. 2020. Vol. 584. P. 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
86. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan //

China JAMA Internal Medicine. 2020. Vol. 180, No. 7. P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
87. Xie J., Tong Z., Guan X., et al. Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China // JAMA Network Open. 2020. Vol. 3, No. 4. ID e205619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
88. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // Nat Med. 2001. Vol. 7, No. 8. P. 941–946. DOI: 10.1038/90984
89. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8, No. 5. P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
90. Zeller M., Danchin N., Simon D., et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction // J Clin Endocrinol Metab. 2010. Vol. 95, No. 11. P. 4993–5002. DOI: 10.1210/jc.2010-0449
91. Zhang W., Xu Y.Z., Liu B., et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis // The Scientific World Journal. 2014. ID 603409. DOI: 10.1155/2014/603409
92. Zhu L., She Z.G., Cheng X., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // Cell Metab. 2020. Vol. 31, No. 6. P. 1068–1077. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021

REFERENCES

1. Alexandrovich YuS, Alekseeva EI, Bakradze MD, et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(3):187–212. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
2. Belkin AA. Syndrome effects of intensive therapy – post intensive care syndrome (PICS). *Annals of Critical Care*. 2018;(2):12–23. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
3. Bubnova MG, Persiyanova-Dubrova AL, Lyamina NP, Aronov DM. Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches. *CardioSomatics*. 2020;11(4):6–14. (In Russ.) DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570
4. Demidova TYu, Volkova EI, Gritskevich EYu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4): 375–384. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12663
5. Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Ozhirenie u detei*. Moscow: Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov, 2021. 77 p. (In Russ.)
6. Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12218
7. Ahlström B, Frithiof R, Hultström M, et al. The Swedish COVID-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(4):525–533. DOI: 10.1111/aas.13781
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491): 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMra011775
10. Aparisi Á, Iglesias-Echeverría C, Ybarra-Falcón C, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.06.20207092
11. Atmosudigdo IS, Pranata R, Lim MA, et al. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Med Insights: Endocrinol Diabetes*. 2020;14:1–7. DOI: 10.1177/1179551421990675
12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020;14(3):247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
13. Berg CM, Lappas G, Strandhagen E, et al. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):289–297. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.289
14. Blaton VH, Korita I, Bulo A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? *Biochem Med*. 2008;18(2):14–24. DOI: 10.11613/BM.2008.003
15. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4): 813–821. DOI: 10.1177/1932296820924469
16. Borghi F, Sevá-Pessôa B, Grassi-Kassisse DM. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin- aldosterone system in cardiometabolic syndrome. *Cell Tissue Res*. 2016;366(3):543–548. DOI: 10.1007/s00441-016-2515-6
17. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6):1733. DOI: 10.3390/jcm9061733
18. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392–1398. DOI: 10.2337/dc20-0576
19. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19

and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63:1500–1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
20. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108166
21. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347–2355. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
22. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, et al. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(5):809–814. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.016
23. COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. World Obesity Federation. 2021. [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf
24. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2021 Jul 7]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html
25. Cure E, Cure MC. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020;14(4):405–406. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.024
26. Das UN. Renin–angiotensin–aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome. *J Transl Int Med*. 2016;4(2):66–72. DOI: 10.1515/jtim-2016-0022
27. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243
28. Fan VS, Dominitz JA, Eastment MC, et al. Risk factors for testing positive for SARSCoV-2 in a national US healthcare system. *Clin Infect Dis*. 2020;73(9):e3085–e3094. DOI: 10.1093/cid/ciaa1624
29. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.: COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
30. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2008;28(4): 629–636. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
31. Guan WJ. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382: 1859–1862. DOI: 10.1056/NEJMc2005203
32. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: Roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun*. 2007;28(2–3):69–75. DOI: 10.1016/j.jaut.2007.02.004
33. Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, Batty GD. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:184–187. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.059
34. Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med*. 2020;19:100290. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100290
35. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy*. 2007;62(10): 1205–1213. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01506.x
36. Hilser JR, Han Y, Biswas S, et al. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. *J Lipid Res*. 2021;62:100061. DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100061
37. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart*. 2020;106(19):1503–1511. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317393
38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
39. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020;8(10): 823–833. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0
40. Hu X, Chen D, Wu L, et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clinica Chimica Acta*. 2020;510:105–110. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.015
41. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020;14(4):395–403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
42. Huang SC, Smith AM, Everts B, et al. Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2-IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation. *Immunity*. 2016;45(4):817–830. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.016
43. IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019). Demographic and geographic outline [Internet]. [cited 2021 Jul 3]. Available from: https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html

44. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Aterosclerosis*. 2020;313:126–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008
45. Kim SY, Kumble S, Patel B, et al. Managing the Rehabilitation Wave: Rehabilitation Services for COVID-19 Survivors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(12): 2243–2249. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.372
46. Li G, Du L, Cao X, et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21:299. DOI: 10.1186/s12879-021-05984-1
47. Li Y, Zhang Z, Yang L, et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience*. 2020;23(8):101400. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101400
48. Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9): 2128–2130. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
49. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front Immunol*. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01587
50. Lorenzo-González C, Atienza-Sánchez E, Reyes-Umpierrez D, et al. Safety and efficacy of DDP4-inhibitors for management of hospitalized general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2020;26(7):722–728. DOI: 10.4158/EP-2019-0481
51. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2015;13(10):423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
52. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):378–400. DOI: 10.3390/ijms16010378
53. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, et al. STACOV-XULA research group. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2021;11(1):7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5
54. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Oses M, et al. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: A longitudinal analysis from the MUGI project. *Pediatr Obes*. 2021;16(4):e12731. DOI: 10.1111/ijpo.12731
55. Miesbach W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19. *TH open*. 2020;4(2):e138–e144. DOI: 10.1055/s-0040-1713678
56. Mirzaei F, Khodadadi I, Vafaei SA, et al. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(3):409–416. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.01.002
57. Obesity: missing the 2025 global targets. World Obesity Federation. 2020 [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Missing-the-2025-Global-Targets-Report-FINAL-WEB.pdf
58. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, et al. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab J*. 2015;39(5): 363–372. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.5.363
59. Petrilli CM, Jones SA, Yang J. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *The BMJ*. 2020;369: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
60. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794
61. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
62. Roca-Ho H, Palau V, Gimeno J, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal function in diabetic mice. *Lab Invest*. 2020;100(9): 1169–1183. DOI: 10.1038/s41374-020-0440-5
63. Roccaforte V, Daves M, Lippi G, et al. Altered lipid profile in patients with COVID-19 infection. *JLPM*. 2021;6. DOI: 10.21037/jlpm-20-98
64. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):389–397. DOI: 10.1530/EJE-20-0541
65. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, et al. COVID-19-related school closings and risk of weight gain among children. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6): 1008–1009. DOI: 10.1002/oby.22813
66. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4:494–500. DOI: 10.1007/s11886-002-0113-6
67. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(23):1–14. DOI: 10.1186/s13098-021-00639-2
68. Savoia A, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19. *Circ Res*. 2021;128(7): 1062–1079. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
69. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetol Metab J*. 2020;46(6):423–426. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.006

70. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
71. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Investig*. 2018;128(4):1538–1550. DOI: 10.1172/JCI96139
72. Shoemaker R, Yiannikouris F, Thatcher S, Cassis L. ACE2 deficiency reduces β-cell mass and impairs β-cell proliferation in obese C57BL/6 mice. *Am J Physiol – Endocrinol Metab*. 2015;309(7):E621–E631. DOI: 10.1152/ajpendo.00054.2015
73. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
74. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195–1199. DOI: 10.1002/oby.23006
75. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167:108382. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108382
76. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci*. 2016;13(1):25–38. DOI: 10.7150/ijms.13800
77. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. Nature Review. *Endocrinology*. 2020;16: 341–342. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
78. Steinberg E, Wright E, Kushner B. In Young Adults with COVID-19, Obesity Is Associated with Adverse Outcomes. *West JEM: Integrating Emergency Care with Population Health*. 2020;21(4):752–755. DOI: 10.5811/westjem.2020.5.47972
79. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal Clin Endocrinol Metabol*. 2017;102(3):709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573
80. Tsubai T, Noda Y, Ito K, et al. Insulin elevates leptin secretionand mRNA levels via cyclicAMP in 3T3-L1 adipocytesdeprived of glucose. *Heliyon*. 2016;2(11): e00194. DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00194
81. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
82. Wang G, Zhang Q, Zhao X, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2020;19:204. DOI: 10.1186/s12944-020-01382-9
83. Wei X, Zeng W, Su J, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020;14(3):297–304. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008
84. WHO guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age. 2019 [Internet]. [cited 2021 Jul 7]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664
85. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
86. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan. *China JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
87. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e205619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
88. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941–946. DOI: 10.1038/90984
89. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
90. Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11): 4993–5002. DOI: 10.1210/jc.2010-0449
91. Zhang W, Xu YZ, Liu B, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. *The Scientific World Journal*. 2014:603409. DOI: 10.1155/2014/603409
92. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6): 1068–1077. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: doivanov@yandex.ru

Юрий Павлович Успенский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: uspenskiy65@mail.ru

Андрей Михайлович Сарана — канд. мед. наук, доцент кафедры последипломного медицинского образования, медицинский факультет. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», первый заместитель председателя Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: asarana@mail.ru

Юлия Александровна Фоминых — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: jaf@mail.ru

Яна Вячеславовна Соусова — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Дмитрий Владимирович Захаров — канд. мед. наук, заместитель директора НМИЦ по профилю «педиатрия», доцент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dmitryzakharov@mail.ru

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Yury P. Uspenskiy – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: uspenskiy65@mail.ru.

Andrey M. Sarana – MD, PhD, Associate Professor, Department of Postgraduate Medical Education. Saint Petersburg State University, First Deputy Chief of the Healthcare Committee of the St. Petersburg Administration, Saint Petersburg, Russia. E-mail: asarana@mail.ru

Yulia A. Fominykh – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jaf@mail.ru

Iana V. Sousova – Assistant, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Dmitry V. Zakharov – MD, PhD, Deputy Director of the National Medical Research Center for specialty "Pediatrics", Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dmitryzakharov@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

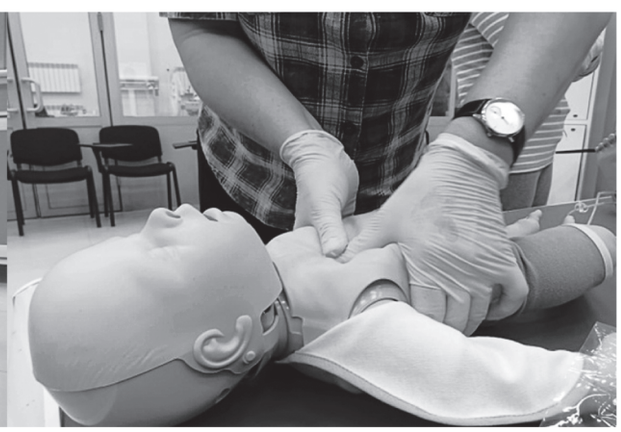
СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.





Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12527-35

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

© Н.В. Скрипченко [1, 2], Е.С. Егорова [1], А.А. Вильниц [1, 2], Е.Ю. Горелик [1]

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

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

Для цитирования: Скрипченко Н.В., Егорова Е.С., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю. Особенности поражения сосудистого русла при гнойных менингитах у детей // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 27–35. https://doi.org/10.17816/PED12527-35

Поступила: 18.08.2021 Одобрена: 23.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

Актуальность. Гнойные менингиты занимают одно из важных мест в структуре нейроинфекционных заболеваний у детей и входят в первую десятку причин летальных исходов. Актуальность изучения клиники, патогенеза гнойных менингитов у детей обусловлена тяжестью течения, высокими показателями инвалидизации и летальных исходов (8–39 %). Повреждение сосудистого русла при нейроинфекциях, в том числе при гнойных менингитах, является обязательным компонентом патогенеза заболевания в связи с преимущественно гематогенным путем распространения возбудителей. Проникновение микроорганизмов через гематоэнцефалический барьер в полость черепа и их гематогенная интратекальная циркуляция обусловливают поражение церебральных вен и артерий, приводя к развитию васкулопатий и васкулитов.

Цель: определить особенности сосудистых нарушений при гнойных менингитах у детей.

Материалы и методы. Обследовано 100 детей с гнойными менингитами в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес., за период с 2009 по 2020 г. Всем больным проводился неврологический мониторинг, этиологическая верификация диагнозов, определение маркеров эндотелиальной дисфункции в крови (Д-димера и десквамированных эндотелиоцитов), а также магнитно-резонансная томография головного мозга и магнитно-резонансная ангиография.

Результаты. Доказано комплексное поражение сосудистой системы при гнойных менингитах у детей, связанное с нарушением как структурных, так и функциональных свойств сосудистой стенки, а также повреждением сосудодвигательной функции эндотелия.

Выводы. При гнойных менингитах имеет место повреждение сосудистого русла в виде системного васкулита, в том числе церебральных сосудов, о чем свидетельствует наличие как маркеров повреждения эндотелия (десквамированных эндотелиоцитов и Д-димера), так и изменений при проведении магнитно-резонансной томографии-ангиографии.

Ключевые слова: дети; гнойный менингит; васкулит; васкулопатия; Д-димер; десквамированные эндотелиоциты.

FEATURES OF THE LESION OF THE VASCULAR BED IN PURULENT MENINGITIS IN CHILDREN

© Natalya V. Skripchenko [1, 2], Ekaterina S. Egorova [1], Alla A. Vilnits [1, 2], Evgeniy Yu. Gorelik [1]

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

[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Skripchenko NV, Egorova ES, Vilnits AA, Gorelik EYu. Features of the lesion of the vascular bed in purulent meningitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(5):27-35.https://doi.org/10.17816/PED12527-35

Received: 18.08.2021 Revised: 23.09.2021 Accepted: 27.10.2021

Background. Purulent meningitis occupies one of the important places in the structure of neuroinfectious diseases in children and is the top ten places among the causes of death. The relevance of their study is due to the severity of the course, high rates of disability and deaths (8–39%). Damage to the vascular bed during neuroinfections, including purulent meningitis, is a mandatory component due to the predominantly hematogenous pathway of pathogens. The penetration of microorganisms through the blood-brain barrier into the cranial cavity and their hematogenous intrathecal circulation cause damage to the cerebral veins and arteries, leading to the development of vasculopathies and vasculitis.

Aim: To determine the features of vascular disorders in purulent meningitis in children.

Materials and methods. 100 children with purulent meningitis were examined, aged from 1 to 17 years 11 months, for the period since 2007 to 2020. All patients underwent neurological monitoring, etiological verification of diagnoses, determination of markers of endothelial dysfunction in the blood (D-dimer and desquamated endothelial cells), as well as MRI of the brain and MRI angiography.
Results. A complex lesion of the vascular system in purulent meningitis in children was proved, associated with both structural and functional properties of the vascular wall, as well as damage to the vasomotor function of the endothelium.
Conclusions. With purulent meningitis, there is damage to the vascular bed in the form of systemic vasculitis, including cerebral vessels, as evidenced by the presence of both markers of endothelial damage (desquamated endothelial cells and D-dimer) and changes in MRI and MRI angiography.

Keywords: children; purulent meningitis; vasculitis; vasculopathy; D-dimer; desquamated endothelial cells.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гнойные менингиты (ГМ) занимают лидирующее место в структуре нейроинфекционных заболеваний у детей и входят в первую десятку причин летальных исходов [10]. Частота ГМ в Санкт-Петербурге составляет в среднем 5,9 на 100 тыс. детского населения в год. Общая летальность от этих заболеваний колеблется от 3,7 до 10 %, а при тяжелом течении у детей грудного возраста она возрастает до 45 % [8]. Актуальность изучения ГМ обусловлена тяжестью течения, высокими показателями инвалидизации и летальных исходов (8–39 %) [6, 11].

Бактерии, попавшие в кровеносное русло по сосудистому сплетению, преодолевают гематоэнцефалический барьер. Происходит вовлечение в инфекционный процесс всех сосудов, в том числе церебральных. В результате формируются неровности стенок, фокальные дилатации и окклюзии ветвей артерий, очаговое воспаление паренхимы, тромбозы синусов, корковых вен, с развитием васкулитов и васкулопатий [3]. Под васкулитом понимают патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводящий к ишемическим и/или геморрагическим изменениям органов и тканей. В зарубежной литературе описаны васкулиты, возникающие на фоне ГМ как у взрослых, так и у детей [16]. При васкулопатиях отсутствуют четкие морфологические признаки воспалительно-клеточной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства.

В сосудистом русле микроорганизмы контактируют с эндотелием сосудов, вызывая его повреждение, опосредованное медиаторами воспаления, в результате чего нарушаются функции сосудов. Истощение антитромботической функции поврежденных клеток эндотелия приводит к выработке тканевого тромбопластина, что, в свою очередь, обусловливает агрегацию тромбоцитов, выработку тромбина и увеличение свертывающей способности крови. Имеют место повреждения как внутри сосуда, так и снаружи, обусловленные тесным контактом церебральных сосудов с арахноидальной оболочкой, вовлеченной в воспалительный процесс. Изменения сосудистой стенки приводят к сужению просвета сосудов, повышенной коагуляции из-за воздействия провоспалительных цитокинов на поверхность эндотелия и изменения вазомоторного тонуса. Ткань мозга становится подверженной гипоксии, что, в свою очередь, приводит к развитию церебральной ишемии, формированию инфарктов и, как следствие, неврологическому дефициту в исходе заболевания.

Считается, что церебральные поражения сосудов, вызванные ГМ, проходят 3 фазы. На начальном этапе появляется вазоспазм, вызванный скоплением гнойного материала в субарахноидальном пространстве, далее следует некроз сосудистой стенки, который приводит к вазодилатации. На заключительном этапе отмечаются субэндотелиальный отек и пролиферация гладких мышц, что, в конечном итоге, вызывает стеноз сосуда [2].

Цереброваскулярные осложнения возникают более чем у трети больных ГМ. Они могут появляться как в начале заболевания, так и в остром периоде, и даже отсроченно, после лечения, и чаще всего имеют неблагоприятные исходы [19], что определяет актуальность их своевременной диагностики, профилактики и лечения. Наиболее часто встречаются васкулиты при менингитах, вызванных пневмококковой и гемофильной инфекцией, что обусловлено тропностью этих возбудителей к эндотелиальным клеткам церебральных сосудов.

Диагноз церебрального васкулита устанавливается на основании результатов клинического, лабораторного и нейровизуализационного [магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография] исследований.

При неврологическом осмотре у пациентов с церебральным васкулитом можно выявить сенсомоторный и когнитивный дефицит, изменение личности, аффективные или психотические расстройства. Клинические проявления зависят от локализации поражения, площади и объема церебрального поражения [14].

В диагностике васкулитов некоторую информацию о степени эндотелиального поражения дает метод определения десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови, уровень которых в норме составляет 2–4 кл./мкл, но при этом невозможно разграничить, какие именно сосуды вовлечены в патологический процесс, — интра- или экстрацеребральные. В связи с тем что эндотелиальная дисфункция сопровождается изменениями в системе гемостаза, одним из показателей тромбообразования является продукт распада фибрина — Д-димер, повышение которого наблюдается при различных патологических состояниях: кровоизлияниях, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбофлебите, тромбоэмболии и проч. Оценка показателей Д-димера позволяет диагностировать ситуации, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием, мониторировать эффективность проводимой терапии [1].

Маркером эндотелиального повреждения являются эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла, конституционально экспрессирующие маркер клеточной дифференцировки CD31 [18], а маркер непосредственного повреждения мозговой ткани — выявление S100-позитивных клеток, которые экспрессируются только в клетках нейрогенного происхождения [7].

На ранних этапах изменения в сосудах диагностируются при проведении транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС), а также нейровизуализации. ТКДС при ГМ выявляет снижение линейной скорости кровотока в бассейнах мозговых артерий, а также изменение толщины комплекса интима-медиа.

Наличие на МРТ признаков ишемического или геморрагического инсульта позволяет диагностировать церебральный васкулит [5].

Посмертно диагностировать васкулит церебральных сосудов позволяет исследование аутопсийного материала, в котором выявляются множественные мелкие ишемические инфаркты в кортикальных и субкортикальных областях, не диагностируемые прижизненно [1].

Эндотелиальная дисфункция, церебральная ишемия, грубые метаболические нарушения при ГМ обосновывают необходимость их своевременной диагностики и коррекции для улучшения исходов заболевания.

Цель исследования — определить особенности сосудистых нарушений при ГМ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 100 детей с ГМ в возрасте от 1 мес. до 17 лет 11 мес., находившихся на лечении в отделениях нейроинфекций и органической патологии нервной системы, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в период с 2009 по 2020 г. Критерии включения детей в исследование: наличие инфекционного синдрома, общемозговой, менингеальной симптоматики.

Клинико-неврологическое обследование пациентов проводили при поступлении в стационар, а также ежедневно на протяжении всего периода госпитализации. Оценивали уровень сознания, выраженности интоксикационного синдрома, а также общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов. Этиология ГМ подтверждалась стандартными методами в лаборатории микроэкологии. Для определения эндотелиальной дисфункции проводилось определение количества ДЭЦ в сыворотке крови по методу J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и Т.Д. Власова [4].

Склонность к тромбообразованию определялась количественным содержанием Д-димера в крови. Применяли метод латексной агглютинации с использованием тест-полосок D-Dimer Test (F. Hoffman-La-Roche Ltd., Швейцария) на иммунохимическом экспресс-анализаторе Cardiac Reader (Roche Diagnostics, Швейцария). Исследование Д-димера и ДЭЦ проводилось 3-кратно: при поступлении, через 21 и 45 дней от начала заболевания.

При поступлении, а также в динамике заболевания пациентам проводили транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга на ультразвуковых аппаратах Toshiba Xario SSA-660A и Aloka SSD-3500 (Toshiba, Япония), которое включало исследование сосудов каротидного бассейна.

В остром периоде ГМ была выполнена МРТ головного мозга на сверхпроводящем магнитном томографе Signa Echo-Speed 1,5 Тл (General Electric, США). Программа лучевого обследования состояла из следующих импульсных последовательностей: SE, FSE, IR, FLAIR и DWI для получения PD, T1- и T2-взвешенных изображений в 3 плоскостях. Всем пациентам проводилось контрастное усиление изображения с использованием препарата Омнискан в дозе 0,2 мг/кг, вводимого внутривенно, а также бесконтрастная МР-ангиография сосудов головного мозга.

В ходе исследования оценивались сроки нормализации количества ДЭЦ и Д-димера.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2007. Анализ полученных результатов выполняли с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ Statistica 7. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием непараметрических методов вариационной статистики. Проводился

расчет средних величин, стандартного отклонения. Для оценки достоверности различий применялся *F*-критерий Фишера, χ^2 Пирсона, *t*-критерий Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты проводимых клинических и лабораторных исследований также оценивали в динамике методом парного корреляционного теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ этиологической структуры менингитов показал, что преобладала менингококковая (57 %) и гемофильная (20 %) инфекции, реже пневмококковая (8 %).

Менингиты менингококковой этиологии чаще регистрировались у детей 3–7 лет (71,0 %), в то время как у детей раннего возраста в 36,0 % случаев были выявлены гемофильные менингиты (HibM).

Наиболее тяжело протекали менингиты менингококковой и гемофильной этиологии преимущественно у подростков, что, вероятно, обусловлено наличием гормональной перестройки организма в пубертатном периоде.

Клинические особенности ГМ зависели от этиологии заболевания. Клиническая картина менингококковых менингитов характеризовалась остро развившейся интоксикацией. В 90 % случаев заболевание начиналось с высокой лихорадки, до 39–40 °С, нарастающей вялости, общемозговых симптомов. У 80 % детей отмечалась клиника септического шока. Начало HibM у 60 % детей было острым, у 20 % — сверхострым. Однако у группы детей от 5 мес. до 3 лет в 25 % наблюдений развитию ГМ предшествовали симптомы острой респираторной инфекции, что свидетельствовало о подостром развитии заболевания. В 49 % случаев пациенты имели признаки нарушения сознания до сопора, а в 60 % — очаговую неврологическую симптоматику. Пневмококковые менингиты у всех детей характеризовались острейшим началом, быстрым нарастанием интоксикации и формированием отека головного мозга. Характерны были резко выраженные менингеальные симптомы.

В 30 % случаев ГМ у детей имели среднетяжелую, в 51 % — тяжелую, а в 19 % — крайне тяжелую форму заболевания.

Исходы ГМ зависели от степени тяжести заболевания. При средней и тяжелой формах ГМ выздоровление имело место в 68 и 30 % случаев соответственно, тогда как при ГМ крайне тяжелой формы у 89,5 % детей отмечалось затяжное течение болезни с формированием неврологического дефицита разной выраженности.

Показатели ДЭЦ в остром периоде ГМ были повышенными, однако максимальные их показатели были выявлены при ГМ менингококковой и гемофильной этиологии ($13,23 \pm 0,52$ и $9,97 \pm 0,57$ клеток в 100 мкл соответственно). При менингитах пневмококковой и неуточненной этиологии также отмечалось увеличение содержания ДЭЦ в остром периоде заболевания, однако значения были ниже: $7,2 \pm 0,52$ и $4,94 \pm 0,86$ кл./мкл соответственно. Высокие показатели количества ДЭЦ отмечались до 45-го дня при ГМ менингококковой, гемофильной и пневмококковой этиологии.

В ходе проведенного исследования выявлены достоверные отличия показателей ДЭЦ в остром периоде в зависимости от возраста. У детей 1-го года жизни и раннего дошкольного возраста (до 2 лет 11 мес.), а также дошкольников (3–7 лет) в остром периоде ГМ показатели ДЭЦ были выше, чем у подростков (12–17 лет) и составляли в среднем $9,2 \pm 0,48$ кл./мкл. Однако в динамике заболевания у пациентов до 7 лет нормализация показателей ДЭЦ к 45-му дню соответствовала нормальным значениям, тогда как у детей подросткового возраста, при относительно невысоких значениях ДЭЦ ($7,1 \pm 0,79$ кл./мкл) в остром периоде заболевания, к 45-му дню сохранялись достоверно высокие значения показателей повреждения эндотелия (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Динамика изменений показателей количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ДЭЦ) при гнойных менингитах в зависимости от возраста (*n* = 100)

Dynamics of changes in the indices of the number of desquamated endothelial cells (DEC) in purulent meningitis, depending on age (*n* = 100)

Возраст, лет / Age, years	Количество / Number	Количество ДЭЦ, кл./мкл / DEC quantity, cells/mcl		
		острый период (1–3-й день) / acute period (1–3 days)	21-й день / days	45-й день / days
1 мес. – 2 г. 11 мес. / 1 month – 2 years 11 months	25	9,1 ± 0,44	6,38 ± 0,34*	4,3 ± 0,25*
3–7 лет / years	55	9,2 ± 0,48	6,35 ± 0,35*	4,6 ± 0,24*
12–17 лет / years	20	7,6 ± 0,68	7,3 ± 0,65	6,9 ± 0,57

* $p < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Динамика количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ДЭЦ) при гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести заболевания (*n* = 100)
Dynamics of the number of desquamated endothelial cells (DEC) in purulent meningitis, depending on the severity of the disease (*n* = 100)

Тяжесть гнойного менингита / Severity of purulent meningitis	Количество / Number	Количество ДЭЦ, кл./мкл / DEC quantity, cells/mcl		
		острый период (1–3-й день) / acute period (1–3 days)	21-й день / days	45-й день / days
Среднетяжелая / Moderate	30	7,6 ± 0,71	5,6 ± 0,53	4,2 ± 0,33
Тяжелая / Heavy	51	8,9 ± 0,85*	7,9 ± 0,83*	6,6 ± 0,62*
Крайне тяжелая / Extremely hard	19	9,9 ± 1,08*	9,2 ± 0,77*	8,3 ± 0,74*

* Различия $p < 0,05$ относительно среднетяжелой формы гнойного менингита.
* Differences $p < 0.05$ in the relative to moderate form of purulent meningitis.

Таблица 3 / Table 3

Динамика изменений показателей количества Д-димера при гнойных менингитах в зависимости от возраста (*n* = 100)
Dynamics of changes in indicators of the amount of D-dimer in purulent meningitis, depending on age (*n* = 100)

Возраст, лет / Age, years	Количество / Number	Д-димер, мкг/л / D-dimer, mcg/l		
		острый период (1–3-й день) / acute period (1–3 days)	21-й день / days	45-й день / days
1 мес. – 2 г. 11 мес. / 1 month – 2 years 11 months	25	1312,83 ± 125,41	425,30 ± 94,08*	419,73 ± 42,61*
3–7 лет / years	55	2031,93 ± 231,79*	685,98 ± 181,12*	421,64 ± 45,39*
12–17 лет / years	20	1998,45 ± 211,33*	694,91 ± 310,53*	710,95 ± 295,12*

* $p < 0,05$.

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателей Д-димера при гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести заболевания (*n* = 100)
Dynamics of D-dimer indices in purulent meningitis, depending on the severity of the disease (*n* = 100)

Тяжесть гнойного менингита / Severity of purulent meningitis	Количество / Number	Д-димер, мкг/л / D-dimer, mcg/l		
		острый период (1–3-й день) / acute period (1–3 days)	21-й день / days	45-й день / days
Среднетяжелая / Moderate	30	1238,13 ± 187,46	512,085 ± 132,54	275,98 ± 138,13
Тяжелая / Heavy	51	1850,35 ± 345,84	756,74 ± 354,94*	612,35 ± 257,31*
Крайне тяжелая / Extremely hard	19	2356,76 ± 589,02	1750,75 ± 439,05*	985,01 ± 461,84*

* Различия $p < 0,05$ относительно среднетяжелой формы гнойного менингита.
* Differences $p < 0.05$ in the relative to moderate form of purulent meningitis.

Тяжесть заболевания соответствовала деструктивным изменениям в эндотелии сосудов. При среднетяжелой форме заболевания средние показатели ДЭЦ в остром периоде были достоверно меньше, чем при тяжелой и крайне тяжелой, и составляли 7,6 ± 0,71, 8,9 ± 0,85 и 9,9 ± 1,08 кл./мкл соответственно. В динамике заболевания, при тяжелой и крайне тяжелой форме ГМ повышенные значения ДЭЦ сохранялись длительно, вплоть до 45-го дня (табл. 2).

Исследование маркера тромбообразования (Д-димера) показало его достоверное нарастание в остром периоде заболевания при ГМ различной этиологии, однако максимальные значения были выявлены при ГМ гемофильной (2045,91 ± 346,00 мкг/л) и менингококковой этиологии (1978,34 ± 196,24 мкг/л).

При исследовании количества Д-димера в зависимости от возраста максимальные показатели выявлены у детей дошкольного (3–7 лет) и подросткового (старше 12 лет) возраста (2031,93 ± 231,79 и 1998,45 ± 211,33 мкг/л соответственно). При исследовании динамики изменения показателей во всех возрастных группах к 21-му дню от начала заболевания отмечалось снижение Д-димера в 3–3,5 раза (табл. 3).

Установлена зависимость показателей Д-димера и от тяжести заболевания: чем тяжелее протекало заболевание, тем выше был показатель тромбообразования (табл. 4).

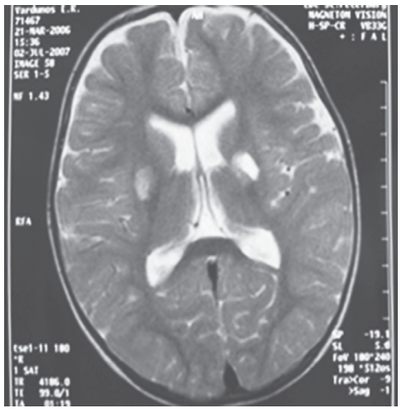


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка, 1 год 9 мес. Диагноз: «Гнойный менингит гемофильной этиологии. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой среднемозговой артерии». Режим Т2-ВИ. В базальных структурах справа определяется зона высокой интенсивности сигнала размерами 1,8 × 1,2 × 1,4 см с нечеткими контурами. В базальных отделах слева — лакунарная киста размерами 1,4 × 0,9 × 1,1 см

Fig. 1. MRI of a child, 1,9 years old. Diagnosis: Purulent meningitis of hemophilic etiology. Acute ischemic cerebral circulation disorder in the basin of the right middle cerebral artery. T2-VI mode. In the basal structures on the right, a zone of high signal intensity with dimensions of 1.8 × 1.2 × 1.4 cm with fuzzy contours is determined. In the basal regions on the left – a lacunar cyst measuring 1.4 × 0.9 × 1.1 cm

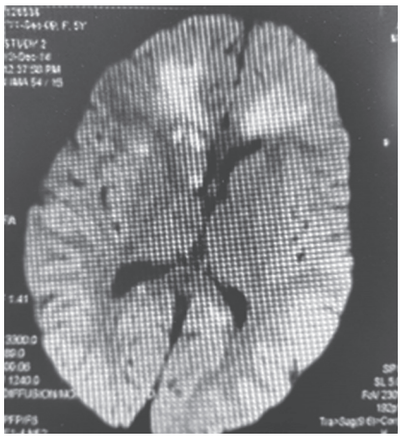


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка, 2 года 4 мес. На DWI множественные инфаркты мозолистого тела и правого хвостатого ядра

Fig. 2. MRI of a child, 2,4 years old. The DWI shows multiple infarctions of the corpus callosum and the right caudate nucleus

Транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга при ГМ у 90 % детей выявило снижение линейной скорости кровотока в бассейне задней и средней мозговых артерий, у 28 % определялось утолщение комплекса интима-медиа, что свидетельствовало об изменении просвета сосуда в связи с воспалительными изменениями в его стенке.

МРТ головного мозга детей показало в 90 % случаев расширение субдурального пространства за счет патологического скопления жидкости на PD, Т1 и Т2-ВИ. При внутривенном введении контрастного препарата у всех пациентов отмечалось утолщение и избирательное повышение интенсивности сигнала от оболочек головного мозга на постконтрастных изображениях, что свидетельствовало о повреждении сосудистого русла и нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера.

У 23 % детей с ГМ гемофильной и менингококковой этиологии выявлены очаги патологического МР-сигнала, обусловленного васкулитом с развитием множественных мелких зон ишемии различных размеров, округлой или овальной формы, с нечеткими контурами, которые локализовались как в субкортикальных, так и в перивентрикулярных отделах белого вещества (рис. 1).

Проведение DWI МРТ у 63 % детей показало наличие множественных двусторонних очагов инфарктов, вероятнее всего развившихся вследствие васкулита мелких сосудов (рис. 2).

При проведении бесконтрастной ангиографии у 34 % пациентов имели место лучевые находки в виде: гипоплазии (14 %), асимметрии (18 %) и патологической извитости (5 %) задней мозговой артерии, передней мозговой артерии, позвоночных артерий, вариантов разомкнутого виллизиева круга (3 %), а также задней трифуркации внутренней сонной артерии (2 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволяет говорить о выраженном повреждении эндотелия сосудов общециркуляторного русла (генерализованный васкулит) и мозговых оболочек под действием бактериальных агентов, вызывающих «цитокиновый взрыв» с развертыванием каскада воспалительных реакций организма [15, 21]. Несмотря на проведение этиотропной антибактериальной терапии, длительно существующие высокие значения эндотелиоцитов в остром периоде ГМ свидетельствуют о выраженном повреждении эндотелия в связи с бактериемией, что требует дополнительного назначения препаратов, обладающих эндотелийпротективным действием [9].

У детей раннего младшего дошкольного и дошкольного возраста имеются анатомо-физиологические особенности строения сосудов в виде широкого просвета и повышенной эластичности сосудистой стенки, что приводит к быстрому восста-

новлению эндотелиальной выстилки к 45-му дню. Вегетативная дисфункция у подростков, характеризующаяся активацией процессов перекисного окисления липидов, снижение уровня антиоксидантной активности плазмы и уменьшение уровня оксида азота оказывают воздействие на эндотелиальную выстилку сосудов и регуляцию сосудистого тонуса, что, вероятно, обусловливает медленное уменьшение количества ДЭЦ у подростков. Кроме того, играет роль и повышение уровня гомоцистеина, оказывающего непосредственное влияние на эндотелий, что способствует его длительному восстановлению [12].

Исследование показало прямую корреляционную связь между степенью тяжести ГМ и деструктивными изменениями в стенке сосудов, что может быть обусловлено высокой нагрузкой большого количества возбудителя, попавшего в организм, на эндотелий сосудов.

Высокие значения показателей Д-димера в остром периоде ГМ отражают процессы образования фибрина, его лизиса, и являются одним из главных маркеров активации системы гемостаза. При ГМ на 21-й день заболевания показатели Д-димера у большинства пациентов находились в пределах нормы, что, вероятно, связано с быстрой элиминацией бактериального агента из тока крови и постепенным восстановлением сосудистой стенки. Исследования показали зависимость значений Д-димера от тяжести заболевания: чем тяжелее заболевание, тем выше показатель тромбообразования, что связано с более выраженным повреждением сосудистого русла и активацией гиперкоагуляции [13, 17]. Сохранение высоких показателей Д-димера у детей старше 12 лет свидетельствует о длительном нарушении процессов тромбообразования, что может быть связано с повышенной уязвимостью и функциональной неустойчивостью сердечно-сосудистой системы, а также со снижением эластичности сосудистой стенки, возникающими в связи с дисбалансом компонентов нейрогормональной системы в период пубертата.

Высокие показатели ДЭЦ и Д-димера, характеризующие дисфункцию эндотелия и свертывающей системы у подростков, свидетельствуют о роли гормональной перестройки организма в пубертатном периоде, когда выражена неравномерность развития органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой, в связи с чем происходит нарушение эластичности, а также недостаточное расслабление или сокращение сосудов и нарушение тромбообразования. У детей до 7 лет благодаря широкому просвету сосудов и повышенной эластичности сосудистой стенки эти изменения выражены слабее.

В ходе данного исследования определены лучевые маркеры церебрального васкулита. У детей чаще встречается одностороннее поражение терминальной внутренней сонной, среднемозговой и переднемозговой артерий.

Выявленные на DWI-изображениях очаги инфаркта мелких церебральных сосудов можно использовать для визуализации первых признаков васкулита в связи с его более высокой чувствительностью по сравнению с последовательностями Т2-ВИ и FLAIR. Ультразвуковое исследование магистральных сосудов позволяет оценить их размеры, выявить расширение (аневризмы) или сужение просвета, атеросклеротические бляшки, тромбы, а также количественно оценить скорость и характер кровотока [20].

Таким образом, с целью ранней диагностики цереброваскулярных нарушений при ГМ у детей необходимо проведение комплексного обследования, включающего не только получение клинико-лабораторных данных, но и нейровизуализационное исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ГМ имеет место генерализованный васкулит, в том числе церебральный, характеризующийся не только повреждением стенки сосуда, но и нарушением его функции, что характеризуется достоверным увеличением циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера. Дополнительным маркером повреждения церебральных сосудов при ГМ являются утолщение и избирательное повышение интенсивности сигнала от оболочек головного мозга на постконтрастных МР-изображениях. Длительно сохраняющиеся (на протяжении 45 дней) изменения показателей ДЭЦ при ГМ, коррелирующие с изменениями на МРТ, сохраняющейся неврологической симптоматикой, указывают на патогенетическое значение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки в генезе нейроинфекций у детей. Выявленные изменения обусловливают необходимость назначения в остром периоде ГМ эндотелийпротективных препаратов и препаратов, обладающих антикоагулянтным действием, что позволит улучшить исходы заболевания и сократит длительность пребывания детей в стационаре.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений: автореф. дис. … докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2019.
2. Мартынов В.А., Жданович Л.Г., Карасева Е.А., и др. Осложнения бактериальных менингитов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 1. С. 54–59
3. Нагибина М.В. Бактериальные гнойные менингиты: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис … докт. мед. наук. Москва, 2017. 46 с.
4. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Санкт-Петербург: СПбГМУ, 2003. 438 с.
5. Селезнева С.В. Церебральные васкулопатии (васкулиты): особенности клиники, диагностика, принципы лечения // Здоровье Украины. 2017. № 3. С. 42–43.
6. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2017.
7. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейронспецифическая енолаза и белок s100 — биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016. № 4. С. 16–25.
8. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Войтенков В.Б., и др. Инновации в ведении нейроинфекций у детей // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 3. С. 5–9.
9. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Иванова Г.П., и др. Совершенствование лечения нейроинфекций, протекающих с синдромом васкулита у детей // Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2010. № 21. С. 290–293.
10. Солдаткин П.К. Бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты: учебное пособие. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия, 2016. 85 с.
11. Alamarat Z., Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children // Infect and Drug Resist. 2020. Vol. 13, P. 4077–4089. DOI: 10.2147/IDR.S240162
12. Allama A., Ammarb H., Radwanc A. Serum homocysteine level and eye involvement in Egyptian patients with Behçet's disease // The Egyptian Rheumatologist. 2014. Vol. 36, No. 1. P. 29–34. DOI: 10.1016/j.ejr.2013.09.002
13. Engelen-Lee J.Y., Brouwer M.C., Aronica E., van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis complicating pneumococcal meningitis: An autopsy study // Ann Intensive Care. 2018. Vol. 8, No. 1. P. 20. DOI: 10.1186/s13613-018-0368-8
14. Jillella D.V., Wisco D.R. Infectious causes of stroke // Curr Opin Infect Dis. 2019. Vol. 32, No. 3. P. 285–292. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000547
15. Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M., van der Poll T., van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis // Clin Microbiol Rev. 2011. Vol. 24, No. 3. P. 557–591. DOI: 10.1128/CMR.00008-11
16. Poil A.R., Shaukat A., Case K.D. Pneumococcal Meningitis Complicated by Cerebral Vasculitis, Abscess, Hydrocephalus, and Hearing // Loss Rep Infect Dis. 2018. Vol. 2018. ID 8528023. DOI: 10.1155/2018/8528023
17. Ramineni K.K., Bandaru O., Jakkani R.K. Early cerebral vasculitic infarcts in acute pneumococcal meningitis // Curr J Neurol. 2020. Vol. 19, No. 1. P. 45–46. DOI: 10.18502/ijnl.v19i1.3293
18. Rohlwink U.K., Figaji A.A. Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections // Clin Chem. 2014. Vol. 60, No. 6. P. 823–834. DOI: 10.1373/clinchem.2013.212472
19. Siegel J.L. Acute bacterial meningitis and stroke // Neurol Neurochir Pol. 2019. Vol. 53, No. 4. P. 242–250. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0032
20. Smitka M., Bruck N., Engellandt K., et al. Clinical perspective on Primary Angiitis of the Central Nervous System in Childhood (cPACNS) // Front Pediatr. 2020. Vol. 8. ID281. DOI: 10.3389/fped.2020.00281
21. Yau B., Hunt N.H., Mitchell A.J., Too L.K. Blood–Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in Streptococcus pneumoniae Meningitis // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, No. 11. P. 3555. DOI: 10.3390/ijms19113555

REFERENCES

1. Vil'nits AA. *Gnoinye meningity u detei: kliniko-patogeneticheskie, diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie aspekty intrakranial'nykh oslozhnenii* [dissertation]. Saint Petersburg; 2019. (In Russ.)
2. Martynov VA, Zhdanovich LG, Karaseva EA, et al. Complications of bacterial meningitis. *Infectious diseases: news, views, education*. 2018;7(1):54–59. (In Russ.)
3. Nagibina MV. *Bakterial'nye gnoinye meningity: aktual'nye problemy patogeneza, diagnostiki i lecheniya* [dissertation abstract]. Moscow; 2017. 46 p. (In Russ.)
4. Petrishchev NN, Vlasov TD. Fiziologiya i patofiziologiya ehndoteliya. Saint Petersburg: SPbGMU; 2003. 438 p. (In Russ.)
5. Selezneva SV. Tserebral'nye vaskulopatii (vaskulity): osobennosti kliniki, diagnostika, printsipy lecheniya. *Zdorov'e Ukrainy*. 2017;(3):42–43. (In Russ.)

6. Skripchenko NV, Lobzin YuV, Vil'nits AA. Gnoinye meningity u detei: rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd., pererab. Saint Petersburg: SINEhL; 2017. (In Russ.)
7. Skripchenko NV, Shirokova AS. Neuron-specific enolase and s100 protein as biomarkers of brain damage. Review and clinical application. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2016;(4):16–25. (In Russ.)
8. Skripchenko NV, Lobzin YuV, Voytenkov VB, et al. Innovations in the management of children's neuroinfections. *Children Infections*. 2017;16(3):5–9. (In Russ.)
9. Skripchenko NV, Trofimova TN, Ivanova GP, et al. Sovershenstvovanie lecheniya neiroinfektsii, protekayushchikh s sindromom vaskulita u detei. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2010;(21): 290–293. (In Russ.)
10. Soldatkin PK. *Bakterial'nye meningity i meningoehntsefality: uchebnoe posobie*. Blagoveshchensk: Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2016. 85 p. (In Russ.)
11. Alamarat Z, Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children. *Infect and Drug Resist*. 2020;13:4077–4089. DOI: 10.2147/IDR.S240162
12. Allama A, Ammarb H, Radwanc A. Serum homocysteine level and eye involvement in Egyptian patients with Behçet's disease. *The Egyptian Rheumatologist*. 2014;36(1):29–34. DOI: 10.1016/j.ejr.2013.09.002
13. Engelen-Lee JY, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis complicating pneumococcal meningitis: An autopsy study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):20. DOI: 10.1186/s13613-018-0368-8
14. Jillella DV, Wisco DR. Infectious causes of stroke. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(3):285–292. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000547
15. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3): 557–591. DOI: 10.1128/CMR.00008-11
16. Poil AR, Shaukat A, Case KD. Pneumococcal Meningitis Complicated by Cerebral Vasculitis, Abscess, Hydrocephalus, and Hearing. *Loss Rep Infect Dis*. 2018;2018:8528023. DOI: 10.1155/2018/8528023
17. Ramineni KK, Bandaru O, Jakkani RK. Early cerebral vasculitic infarcts in acute pneumococcal meningitis. *Curr J Neurol*. 2020;19(1):45–46. DOI: 10.18502/ijnl.v19i1.3293
18. Rohlwink UK, Figaji AA. Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections. *Clin Chem*. 2014;60(6):823–834. DOI: 10.1373/clinchem.2013.212472
19. Siegel JL. Acute bacterial meningitis and stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2019;53(4):242–250. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0032
20. Smitka M, Bruck N, Engellandt K, et al. Clinical perspective on Primary Angiitis of the Central Nervous System in Childhood (cPACNS). *Front Pediatr*. 2020;8:281. DOI: 10.3389/fped.2020.00281
21. Yau B, Hunt NH, Mitchell AJ, Too LK. Blood–Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in Streptococcus pneumoniae Meningitis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3555. DOI: 10.3390/ijms19113555

◆ Информация об авторах

Наталья Викторовна Скрипченко — д-р мед. наук, заместитель директора, дирекция. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: snv@niidi.ru

Екатерина Сергеевна Егорова — канд. мед. наук, научный сотрудник, научно-исследовательский отдел интенсивной терапии неотложных состояний. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kate_inf@mail.ru

Алла Ароновна Вильниц — д-р мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел интенсивной терапии неотложных состояний. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vilnitz@mail.ru

Евгений Юрьевич Горелик — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: e.gorelik@mail.ru

◆ Information about the authors

Natalya V. Skripchenko – MD, PhD, Dr. Med. Sci, Deputy Director, Direction. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: snv@niidi.ru

Ekaterina S. Egorova – MD, PhD, Researcher, Department of Intensive Therapy and Urgent Cases. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kate_inf@mail.ru

Alla A. Vilnits – MD, PhD, Dr. Med. Sci, Senior researcher, Department of Intensive Therapy and Urgent Cases. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vilnitz@mail.ru

Evgeniy Yu. Gorelik – MD, PhD, Senior researcher, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.gorelik@mail.ru

Мария Кадаш

КУРГАНСКИЙ ДНЕВНИК

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



Книга представляет собой дневник, рассказывающий о маленькой девочке Марике и ее маме, жизнь которых удивительным образом пересеклась с гением ортопедии Гавриилом Абрамовичем Илизаровым, о его врачебной деятельности, которую он вел с необыкновенным человеколюбием, верой, фанатизмом и неутомимостью. Читатель узнает, как Г.А. Илизаров относился к людям, которые жили или работали в больнице, сумеет проследить за происходившими из года в год переменами.

В издании запечатлены произошедшие в России важные исторические события, которые оказали судьбоносное влияние на весь мир.

Читатель, который окажет доверие неизвестному имени и возьмет в руки «Курганский дневник» Марии Кадаш, получит необыкновенное впечатление. Особый интерес придают дневнику гуманизм, мировидение и жизненная позиция его автора.

Валерия Надра,
журналист и критик

Эта книга является прекрасным примером способности человека выковывать ценности из своих испытаний. Как писал Ласло Немет, разумный человек сумеет создать творческую мастерскую даже в сарае. Пример Марии Кадаш убедительно показывает, как писание дневника и ответственность интеллектуала помогали ей вести нечеловеческую борьбу, выпавшую на ее долю. Это один из уроков, который косвенно помогает осознать эта книга.

Доктор Эндре Цейзель,
врач-генетик

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12537-45

ПРИМЕНЕНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА «ПОЛИОКСИДОНИЙ®» С ЦЕЛЬЮ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ПРИ ВТОРИЧНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

© Е.С. Кулыгина, М.П. Разин, С.Б. Петров, Е.Б. Дунаева, В.А. Махнева

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Для цитирования: Кулыгина Е.С., Разин М.П., Петров С.Б., Дунаева Е.Б., Махнева В.А. Применение таблетированной формы препарата «Полиоксидоний®» с целью иммунокоррекции при вторичном пиелонефрите у детей // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 37–45. https://doi.org/10.17816/PED12537-45

Поступила: 11.08.2021 Одобрена: 22.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

Актуальность. Некоторые аспекты диагностики и лечения вторичного пиелонефрита у детей продолжают оставаться актуальными задачами педиатрии, особенно это относится к иммунологическим изменениям при этом заболевании и поиске путей их оптимальной коррекции.

Цель исследования: изучение иммунологических нарушений у детей со вторичным пиелонефритом и определение эффективности использования для их коррекции таблетированного препарата «Полиоксидоний®».

Материалы и методы. Проведено открытое контролируемое проспективное сравнительное одноцентровое исследование, включающее две группы: наблюдения и контроля. Группу наблюдения составили 40 детей в возрасте 5–15 лет (*Me* = 10; Q_1 = 6; Q_3 = 14) со вторичным пиелонефритом, реализованным на фоне врожденной урологической патологии. Контрольную группу составили 100 практически здоровых детей (1-я и 2-я группы здоровья) в возрасте от 5 до 17 лет (*Me* = 10; Q_1 = 7; Q_3 = 14). Пациентам проводили стандартное обследование, в том числе углубленное иммунологическое. Выявленные нарушения иммунологической резистентности обосновали включение отечественного препарата «Полиоксидоний®» в комплексную терапию пациентов.

Результаты. Через 3 мес. после проведенного лечения иммуномодулятором «Полиоксидоний®» отмечено повышение уровня иммуноглобулина А, общего количества лимфоцитов, В-клеток, нормализация количества CD19-лимфоцитов, снижение количества Т-лимфоцитов и CD4-клеток, повышение показателей фагоцитоза и естественных киллеров.

Выводы. Доказана достаточно высокая эффективность Полиоксидония в комплексном лечении детей со вторичным пиелонефритом при выявлении у них исходно сниженного количества CD19-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов (особенно иммуноглобулина А) и высокого содержания хелперных клеток, для повышения показателей фагоцитоза и количества NK-лимфоцитов. Лечебная тактика в отношении детей со вторичным пиелонефритом должна быть определена с учетом индивидуальных иммунологических сдвигов.

Ключевые слова: вторичный пиелонефрит; иммунокоррекция; Полиоксидоний; дети.

THE USE OF TABLET FORM OF POLYOXIDONIUM® FOR IMMUNOCORRECTION IN CHILDREN WITH SECONDARY PYELONEPHRITIS

© Elena S. Kulygina, Maxim P. Razin, Sergey B. Petrov, Elena B. Dunaeva, Victoria A. Makhneva

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

For citation: Kulygina ES, Razin MP, Petrov SB, Dunaeva EB, Makhneva VA. The use of tablet form of Polyoxidonium® for immunocorrection in children with secondary pyelonephritis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(5):37-45. https://doi.org/10.17816/PED12537-45

Received: 11.08.2021 Revised: 22.09.2021 Accepted: 27.10.2021

Background. Some aspects of diagnostics and treatment of secondary pyelonephritis in children continue to be urgent tasks of pediatrics, especially with regard to immunological changes in this disease and the search for ways to optimally correct them. The purpose of the study: to study immunological disorders in children with VP and to determine the features of the use of the tablet preparation Polyoxidonium® for their correction.

Materials and methods. The study is an open controlled prospective comparative single-center study, including two groups: observation and control. The observation group consisted of 40 children aged 5–15 years (*Me* = 10; Q_1 = 6; Q_3 = 14) with secondary pyelonephritis, realized against the background of congenital urological pathology. The control group consisted of 100 practically healthy children (health groups 1 and 2) aged 5 to 17 years (*Me* = 10; Q_1 = 7; Q_3 = 14). The patients underwent a standard examination, including in-depth immunological examination. The revealed violations of immunological resistance justified the inclusion of the domestic drug Polyoxidonium in the complex therapy of patients.

Results. 3 months after the treatment with the Polyoxidonium immunomodulator, an increase in the level of immunoglobulin A, the total number of lymphocytes, B cells, normalization of the number of CD19 lymphocytes, a decrease in the number of T lymphocytes and CD4 cells, an increase in phagocytosis and natural killers was noted.

Conclusion. Thus, complex therapeutic tactics for children with secondary pyelonephritis should be determined taking into account individual immunological shifts, namely: a reduced number of CD19 lymphocytes and the level of immunoglobulin A, an excessively high content of helper cells, to increase phagocytosis and the number of NK lymphocytes.

Keywords: secondary pyelonephritis; immunocorrection; Polyoxidonium®; children.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вторичный пиелонефрит (ВП) и в настоящее время не теряет актуальности у детей в связи с высокой распространенностью данной патологии и рядом трудностей, возникающих на этапах диагностики, лечения и профилактики [3, 4, 6, 22]. Зачастую отягощение течения врожденных обструктивных уропатий (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегауретер, гидронефроз) развивается не только за счет включения в патогенез изменений в коллекторной системе почек и мозговом веществе [8, 11, 12, 18, 19], но и за счет реализации ряда иммунопатологических процессов [1, 5, 7, 9, 14, 15], которые протекают на фоне высокой вирулентности уропатогенов, преодолевших порог иммунитета [3, 4, 17]. Современная научная литература богата данными о течении иммунопатологических состояний, возникающих при вторичных пиелонефритах у детей, и способах их минимизации [2, 10, 13, 20, 21, 23, 24]. Однако по-прежнему остаются недостаточно исследованы методы возможной иммунокоррекции, а отдаленные результаты комплексной терапии детей с ВП остаются практически не изученными.

Цель исследования — изучение иммунологических нарушений у детей с ВП и определение эффективности использования для их коррекции таблетированного препарата «Полиоксидоний®».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое контролируемое проспективное сравнительное одноцентровое исследование выполнено на базе КОГБУЗ «Кировская областная детская клиническая больница» и кафедры детской хирургии Кировского государственного медицинского университета. Размер групп (выборок) предварительно не рассчитывался. Группу наблюдения составили 40 детей в возрасте 5–15 лет ($Me = 10$; $Q_1 = 6$; $Q_3 = 14$) со вторичным пиелонефритом, реализованным на фоне врожденной урологической патологии, из них 18 мальчиков (45 %) и 22 девочки (55 %). Всем пациентам группы наблюдения были проведены общеклинические, биохимические, бактериологические, рентгенологические инструментальные, ультразвуковые, иммунологические исследования. Динамику изменений исследуемых параметров оценивали поэтапно: при поступлении ребенка в стационар и через 3 мес. после проведенного стационарного лечения. Все пациенты ранее (3–7 лет назад) были успешно прооперированы по поводу односторонних врожденных обструктивных уропатий (28 — врожденный гидронефроз, 9 — пузырно-мочеточниковый рефлюкс, 3 — мегауретер). В стационар они поступали в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии и получали стандартное обследование и лечение согласно клиническим рекомендациям 2018 г. [8]. Терапию Полиоксидонием проводили по схеме в дозе: 1 таблетка (12 мг) раз в сутки детям в возрасте с 10 лет, детям 5–10 лет — 1/2 таблетки (6 мг) раз в сутки перорально, в течение 7 дней. Использовалась таблетированная форма препарата, разрешенная к применению по инструкции с 3 лет. Препарат «Полиоксидоний» использовался по специальному разрешительному протоколу локального этического комитета. Согласие родителей было получено в каждом случае. Препарат «Полиоксидоний» приобретало лечебное учреждение по решению врачебного консилиума. Контрольную группу составили 100 практически здоровых детей (1-я и 2-я группы здоровья) в возрасте от 5 до 17 лет ($Me = 10$; $Q_1 = 7$; $Q_3 = 14$), проживающих в Кировской области и г. Кирове, из них 42 мальчика (42 %) и 58 девочек (58 %).

Взятие венозной крови для оценки активности иммунитета проводилось в одинаковых условиях, строго натощак, в утреннее время, это связано с формированием определенных биоритмов в функционировании иммунной системы. Венозная кровь каждого пациента обрабатывалась по стандартной процедуре: «связывание» с моноклональными антителами + лизирование без фиксации и отмывания.

Определение содержания в периферической крови CD3-клеток осуществляли путем прямой иммунофлюоресценции (ООО НПК «Препарат», Россия), с помощью моноклональных антител; CD16-лифоцитов (NK-клетки) — методом проточной цитометрии на проточных цитометрах FACS Canto™ II (Becton & Dickinson, США) для иммунофенотипирования клеток методом многоцветной проточной цитофлюориметрии); результаты выражались в абсолютных цифрах и в процентном соотношении. Определение количества субпопуляций CD3-клеток (лимфоциты типа CD8 и CD4), а также CD19-лимфоцитов осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (ООО НПК «Препарат», Россия). Определение уровня иммуноглобулинов (Ig) A, M, G,

проводилось путем радиальной иммунодиффузии по Mancini, с использованием моноспецифических антисывороток. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) представлял собой процентное соотношение данных клеток. Изменения фагоцитарных показателей оценивались путем изучения фагоцитарного индекса и фагоцитарной активности нейтрофилов, при определении которой использовались частицы латекса в качестве фагоцитируемого объекта, результат выражали в процентах. Фагоцитарный индекс представляет собой индекс среднего количества частиц латекса, поглощенных одним фагоцитом. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов в сыворотках больных определяли методом преципитации с ПЭГ-600 с применением наборов реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), результат выражали в единицах оптической плотности.

Данные, полученные в результате исследований, сравнивали с результатами указанных показателей у 100 практически здоровых детей (1-я и 2-я группы здоровья) того же возраста, проживающих в Кировской области и г. Кирове.

Показатели иммунограммы представлены количественными и качественными учетными признаками. Количественными учетными признаками в исследовании служили показатели иммунограммы, представленные абсолютными величинами — числом клеток на 1 мкл (кл./мкл), либо числом клеток $\times 10^{-9}$ на 1 л. Оценка нормальности распределений выборочных количественных учетных признаков выполнена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Указанная проверка показала, что часть количественных данных имеет распределение, отличное от нормального, что позволило применить для описания количественных учетных признаков медиану *Me* и квартили $[Q_1; Q_3]$, а для анализа данных — непараметрические методы. Качественные данные представлены относительными величинами (*p*, %) и 95 % доверительными интервалами относительных величин (ДИ 95 %). Расчет 95 % доверительных интервалов выполнен методом Уилсона. Оценка статистической значимости различий связанных (зависимых) количественных данных выполнена с помощью критерия Вилкоксона. Оценка статистической значимости различий независимых выборочных количественных данных выполнена с помощью критерия Манна – Уитни. Характеристика статистической значимости различий количественных данных представлена в зависимости от выбранного критерия: значением критерия Вилкоксона (*T*), значением критерия Манна – Уитни (*U*) и уровнем статистической значимости (*p*). Оценка статистической значимости различий связанных качественных данных (показателей иммунограммы, представленных относительными величинами при поступлении в стационар и через 3 мес. после лечения) выполнена с помощью критерия Мак-Нимара. Оценка статистической значимости различий независимых качественных данных (показателей иммунограммы, представленных относительными величинами через 3 мес. после проведенного лечения в группе наблюдения и в контрольной группе) выполнена с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой на непрерывность Йейтса. Частоты в ячейках четырехпольных таблиц при вычислении данных критериев были представлены количеством клеток на 1 мл. Характеристика статистической значимости различий качественных данных представлена в зависимости от выбранного критерия: значением критерия Мак-Нимара (χ^2 Мак-Нимара), значением критерия хи-квадрат (χ^2), степенью свободы (*df*) и уровнем статистической значимости (*p*). В качестве критического уровня статистической значимости различий (*p*) выбрано значение $p < 0{,}05$. Выполненный анализ мощности выбранных критериев оценки статистической значимости различий показал, что при имеющемся числе случаев в группе наблюдения ($n = 40$) и контрольной группе ($n = 100$), а также выбранном критическом уровне статистической значимости различий ($p < 0{,}05$) значение мощности данных критериев превышает 0,9. Статистическая обработка выполнена с помощью программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка статистической значимости различия групп наблюдения и контроля по возрасту не выявила различий ($U = 1955{,}0$; $p = 0{,}84$). При сравнении групп наблюдения и контроля по полу также не выявлено статистически значимых различий ($\chi^2 = 0{,}11$; $df = 1$; $p = 0{,}75$).

Выявлены разнообразные сдвиги в иммунной реактивности (табл. 1): сниженное количество IgA, значительное повышение уровня IgG; уровень циркулирующих иммунных комплексов у детей при поступлении не достигал высоких концентраций. При изучении особенностей клеточного иммунитета у детей со вторичным обструктивным пиелонефритом отмечено значимое увеличение относительного количества лимфоцитов $CD3^+/CD19^-$ при снижении их абсолютного числа, а также тенденция к снижению $CD3^-/CD19^+$ в их абсолютном и относительном выражении. Имеющиеся иммунные сдвиги у детей до начала комплексной терапии обструктивного пиелонефрита также характеризовались значительным увеличением количества натуральных

Таблица 1 / Table 1

Показатели иммунограммы у детей со вторичным пиелонефритом при поступлении в стационар (n = 40)
Immunogram parameters in children with secondary pyelonephritis upon admission to the hospital (n = 40)

Показатель / Parameter	Среднее значение / Median Me [Q_1; Q_3]
$CD3^+/CD19^-$, кл./мкл / $CD3^+/CD19^-$, cells in μkl	1,7 [1,41; 2,53]
$CD3^-/CD19^+$, кл./мкл / $CD3^-/CD19^+$, cells in μkl	0,28 [0,21; 0,41]
$CD3^-/CD(16^+56^+)^+$, кл./мкл / $CD3^-/CD(16^+56^+)^+$, cells in μkl	4,99 [4,76; 5,69]
$CD3^+/CD4^+$, кл./мкл / $CD3^+/CD4^+$, cells in μkl	1,43 [1,28; 1,64]
$CD3^+/CD18^+$, кл./мкл / $CD3^+/CD18^+$, cells in μkl	0,29 [0,27; 0,32]
Иммунорегуляторный индекс / Immunoregulatory index	2,92 [2,44; 3,01]
IgA, г/л / IgA, g/l	1,3 [0,77; 1,7]
IgG, г/л / IgG, g/l	11,6 [9,6; 13,6]
IgM, г/л / IgM g/l	1,2 [0,85; 2,0]
Циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. плотн. / Circulating immune complexes, units of optical density	0,06 [0,04; 6,06]
Фагоцитарный индекс / Phagocyticindex	9,3 [7,7; 11,90]
$CD3^+/CD19^-$, % [ДИ 95 % / CI 95%]	76,12 [74,45–77,89]
$CD3^-/CD19^+$, % [ДИ 95 % / CI 95%]	12,80 [11,49–14,0]
$CD3^-/CD(16^+56^+)^+$, % [ДИ 95 % / CI 95%]	48,09 [47,16–49,02]
$CD3^+/CD4^+$, % [ДИ 95 % / CI 95%]	68,28 [66,3–70,76]
$CD3^+/CD18^+$, % [ДИ 95 % / CI 95%]	28,2 [25,46–30,95]
Фагоцитарная активность нейтрофилов, % [ДИ 95 %] / Phagocytic activity of neutrophils, % [CI 95%]	54,87 [45,31–64,45]

клеток-киллеров. Признаками стимуляции иммунной системы в ответ на антиген и возможным возникновением гиперреактивных синдромов являлось значительное увеличение Т-хелперных лимфоцитов фенотипа $CD3^+/CD4^+$ у данной категории пациентов. Содержание Т-клеток $CD3^+/CD18^+$ имело тенденцию к увеличению их относительного и снижению абсолютного количества. При поступлении детей с ВП в стационар также были отмечены сниженные показатели фагоцитоза.

Основанием для выбора препарата «Полиоксидоний» для иммунокорригирующей терапии послужил тот факт, что его активным веществом является азоксимера бромид, обладающий иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и умеренным противовоспалительным действием. Основной механизм действия препарата — прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования и синтез интерферона-альфа и интерферона-гамма [14].

При изучении влияния терапии Полиоксидонием на изменения гуморального звена иммунитета, в сравнении с группой практически здоровых детей (табл. 2), статистически значимые различия в динамике наблюдаются в увеличении содержания IgG ($p < 0,001$) в крови, однако замечено, что уровень IgG после курса Полиоксидония был хоть и выше данного показателя до начала терапии, но различие без статистической значимости. Уровень IgA статистически значимо увеличился после терапии Полиоксидонием (табл. 3). Содержание циркулирующих иммунных комплексов, в свою очередь, было статистически значимо ниже в группе больных, получивших Полиоксидоний, по сравнению с группой практически здоровых детей ($p < 0,001$); без выявленной статистической значимости по сравнению с показателями при поступлении больных в стационар.

Отмечалось снижение общего количества лейкоцитов у детей, получивших общепринятое лечение + курс иммунокорригирующей терапии Полиоксидонием, в сравнении с показателями детей при поступлении и в группе здоровых детей ($p < 0,001$). Абсолютное количество лимфоцитов после иммунокорригирующей терапии было статистически значимо выше, чем в группе до терапии ($p < 0,001$), и достигло показателей нормы.

Абсолютное количество Т-лимфоцитов $CD3^+/CD19^-$ статистически значимо претерпело сниже-

Таблица 2 / Table 2

Сравнение показателей иммунограммы после курса лечения у пациентов, получавших Полиоксидоний, и показателей контрольной группы

Comparative table of immunogram parameters after a course of treatment in patients receiving Polyoxidonium and control group

Показатель / Parameter	После Полиоксидония / After Polyoxidonium (n = 40)	Контроль (здоровые) / Control (n = 100)	Критерии / Criteria	p
$CD3^+/CD19^-$, кл./мкл, *Me* [Q_1; Q_3] / $CD3^+/CD19^-$, cells in μkl	1,59 [1,33; 1,94]	2,0 [1,53; 3,3]	U = 1168	<0,001
$CD3^-/CD19^+$, кл./мкл, *Me* [Q_1; Q_3] / $CD3^-/CD19^+$, cells in μkl	0,39 [0,33; 0,45]	0,46 [0,3; 1,15]	U = 1684	0,02
$CD3^-/CD(16^+56^+)^+$, % [ДИ 95 %] / $CD3^-$ / $CD(16^+56^+)^+$, % [CI 95 %]	40,2 [39,67–40,91]	12,46 [12,01–12,91]	χ^2 = 4333,79 (df = 1)	<0,001
$CD3^-/(16^+56^+)^+$, кл./мкл, *Me* [Q_1; Q_3] / $CD3^-/(16^+56^+)^+$, cells in μkl	10,3 [6,6; 17,9]	2,57 [1,29; 5,57]	U = 960	<0,001
$CD3^+/CD18^+$, % [ДИ 95 %] / $CD3^+/CD18^+$, % [CI 95 %]	23,37 [21,63–25,11]	27,63 [25,77–29,49]	χ^2 = 10,71 (df = 1)	0,001
$CD3^+/CD18^+$, кл./мкл, *Me* [Q_1; Q_3] / $CD3^+/CD18^+$, cells in μkl	0,51 [0,43; 0,61]	0,62 [0,6; 0,65]	U = 792	<0,001
IgG, г/л, *Me* [Q_1; Q_3] / IgG, g/l	11,76 [9,6; 14,2]	9,73 [9,12; 9,95]	U = 1804	<0,001
IgM, г/л, *Me* [Q_1; Q_3] / IgM, g/l	1,9 [0,93; 2,14]	1,26 [0,89; 1,49]	U = 1622	<0,001
Циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. плотн., *Me* [Q_1; Q_3] / Circulating immune complexes, units of optical density	0,06 [0,04; 0,07]	0,08 [0,07; 0,09]	U = 784	<0,001
Фагоцитарный индекс, *Me* [Q_1; Q_3] / Phagocytic index	11,00 [8,5; 11,4]	10,75 [10,5; 11,95]	U = 1912	0,19

Таблица 3 / Table 3

Наиболее значимые показатели динамики иммунограммы в группе детей, получивших курс препарата «Полиоксидоний» (абсолютные величины), *Me* [Q_1; Q_3]

The most significant parameters of the dynamics of the immunogram in the group of children who received the course of Polyoxidonium (absolute values), *Me* [Q_1; Q_3]

Показатель / Parameter	При поступлении / On admission, (n = 40)	После курса Полиоксидония / After Polyoxidonium, (n = 40)	T-критерий Вилкоксона / T Wilcoxon	p
IgA, г/л IgA, g/l	1,3 [0,77; 1,7]	2,56 [2,25; 3,01]	179,0	<0,001
$CD3^+/CD19^-$, кл./мкл / $CD3^+/CD19^-$, cells in μkl	1,7 [1,41; 2,53]	1,59 [1,33; 1,94]	0,0	<0,001
$CD3^-/CD19^+$, кл./мкл / $CD3^-/CD19^+$, cells in μkl	0,28 [0,21; 0,41]	0,39 [0,33; 0,45]	0,0	<0,001
$CD3^-/CD(16^+56^+)^+$, кл./мкл / $CD3^-/CD(16^+56^+)^+$, cells in μkl	4,99 [4,76; 5,69]	10,3 [6,6; 17,9]	0,0	<0,001
$CD3^+/CD4^+$, кл./мкл / $CD3^+/CD4^+$, cells in μkl	1,43 [1,28; 1,64]	0,92 [0,73; 1,14]	0,0	<0,001
$CD3^+/CD18^+$, кл./мкл / $CD3^+/CD18^+$, cells in μkl	0,29 [0,27; 0,32]	0,51 [0,43; 0,61]	0,0	<0,001
Лимфоциты, кл. $\times 10^9$/л / Lymphocytes, cells $\times 10^9$/l	34,0 [28,0; 45,0]	45,0 [38,0; 48,0]	0,0	<0,001
Лейкоциты, кл. $\times 10^9$/л / White blood cells, cells $\times 10^9$/l	6,2 [5,2;7,4]	5,09 [4,77; 6,73]	0,0	<0,001
Фагоцитарный индекс / Phagocytic index	9,3 [7,7; 11,90]	11,0 [8,5; 11,4]	0,0	<0,001

Таблица 4 / Table 4

Наиболее значимые показатели динамики иммунограммы в группе детей, получивших курс препарата «Полиоксидоний» (относительные величины)

The most significant parameters indicators of the dynamics of the immunogram in the group of children who received the course of Polyoxidonium (relative values)

Показатель / Parameter	При поступлении / On admission, %	После курса Полиоксидония / After Polyoxidonium, %	Критерий Мак-Нимара / McNemar's test (χ^2)	*p*
Фагоцитарная активность нейтрофилов / Phagocytic activity of neutrophils	54,87	68,21	12,02	<0,001
$CD3^+/CD19^-$	76,12	69,96	83,11	<0,001
$CD3^-/CD19^+$	12,80	16,55	62,01	<0,001
$CD3^-/CD(16^+56^+)^+$	48,09	40,29	46,11	<0,001
$CD3^+/CD4^+$	68,28	41,16	519,0	<0,001
$CD3^+/CD18^+$	28,2	23,37	239,1	<0,001

ние после лечения Полиоксидонием относительно показателей при поступлении ($p < 0,001$) и показателей здоровых детей ($p < 0,001$). Относительное количество клеток $CD3^+/CD19^-$ также имело статистически значимое снижение в группе пациентов после терапии Полиоксидонием по сравнению с показателями при поступлении ($p < 0,001$). Отмечается статистически значимый эффект повышения числа клеток В-лимфоцитарного звена ($CD3^-/CD19^+$) в группе после терапии препаратом при сравнении с показателями при поступлении ($p < 0,001$), однако данный показатель после терапии был статистически значимо ниже в группе здоровых детей ($p = 0,02$).

Изменения показателей фагоцитоза характеризовались следующими закономерностями. Отмечено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов у детей после терапии Полиоксидонием относительно показателей при поступлении (со статистической значимостью $p < 0,001$), но несмотря на положительный эффект от терапии, показатели не достигли нормальных ($p = 0,09$). Фагоцитарный индекс в группе после лечения был выше, чем при поступлении ($p < 0,001$) и достиг уровня здоровых детей — различие по сравнению с показателем контрольной группой статистически незначимо ($p = 0,03$). Статистически значимое снижение претерпели показатели относительного числа NK-клеток в группе детей после комплексной терапии с Полиоксидонием по сравнению с показателями при поступлении ($p < 0,001$), однако они оставались все так же высокими относительно группы здоровых детей ($p < 0,001$). В абсолютном выражении число естественных киллеров существенно возрастало после применения Полиоксидония ($p < 0,001$).

Положительные сдвиги в лечении детей со вторичным пиелонефритом, отразились в коррекции не только иммунных параметров, но и других лабораторных, а также клинических показателей. Вторичный пиелонефрит у всех получивших лечение пациентов в конце курса терапии находился в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии. Этот факт уже зафиксирован в некоторых научных публикациях [15, 25].

Таким образом, включение в комплексную терапию ВП у больных детей препарата «Полиоксидоний» приводило к следующим наиболее существенным результатам: при его применении повышался уровень IgA, общее количество лимфоцитов, количество В-клеток (но не достигало нормы), стремилось к нормализации количество CD18-лимфоцитов, снижалось количество Т-лимфоцитов и CD4-клеток, повышались изучаемые показатели фагоцитоза и (наиболее значимо) количество естественных киллеров, что частично подтверждается и исследованиями других авторов (табл. 4) [10, 25]. Неопределенности данного исследования могут быть связаны с относительно небольшим размером группы наблюдения, отсутствием рандомизации и предварительного расчета количества наблюдений при формировании выборок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, можно констатировать достаточно высокую эффективность препарата «Полиоксидоний» в комплексном лечении детей с ВП при выявлении у них исходно сниженного количества CD19-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов (особенно А), чрезмерно высокого содержания хелперных клеток, для повышения показателей фагоцитоза и количества NK-лимфоцитов.

Тем не менее активно промотируемый в настоящее время отечественный иммунокорректор «Полиоксидоний» отнюдь не панацея, и он не должен

относится к безрецептурному списку, так как имеет свои четко прослеживаемые закономерности воздействия на организм.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Кировского государственного медицинского университета Минздрава России. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмеджанова Н.И., Маматкулов Х.М. Влияние регионарной лимфатической антибиотикотерапии и иммунокоррекции на иммунологические показатели при хроническом пиелонефрите у детей // Нефрология. 2009. Т. 13, № 2. С. 75–80.
2. Буряк В.Н., Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., и др. Иммунокорригирующая терапия при хроническом пиелонефрите в детском возрасте // Современная педиатрия. 2013. № 5. С. 186.
3. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Гребенникова И.В., и др. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.: ретроспективное сплошное исследование серии случаев // Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17, № 3. С. 208–214. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1890
4. Израилов М.И., Алискандиев А.М., Махачев Б.М., и др. Этиологический спектр возбудителей и особенности течения пиелонефрита у детей различных регионов Дагестана // Российский педиатрический журнал. 2018. Т. 21, № 6. С. 357–361. DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-6-357-361
5. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Ваганова Е.А., и др. Противорецидивный эффект магнитоинфракрасной лазеротерапии и иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием при хроническом пиелонефрите детей // Вятский медицинский вестник. 2009. № 2–4. С. 8–11.
6. Иллек Я.Ю., Разин М.П., Зайцева Г.А., и др. Хронический пиелонефрит в детском возрасте. Киров, 2009.
7. Колесникова Н.В., Ктянц В.Л. Состояние врожденного и адаптивного иммунитета при обострении хронического пиелонефрита у детей // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 3. С. 54–57.
8. Союз педиатров России. Инфекции мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации. Москва: Союз педиатров России, 2018. 24 с.
9. Лолаева Б.М., Джелиев И.Ш. Цитокиновый профиль у детей раннего возраста при мегауретере, осложненном пиелонефритом // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 2. С. 80–82.
10. Меркоданова Ю.А., Утц И.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 901–904.
11. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные проблемы диагностики хронического обструктивного пиелонефрита у детей // Урология. 2013. № 2. С. 129–134.
12. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Захарова Н.Б. Причины и ключевые звенья патогенеза локального воспаления в мочевыводящих путях у детей с обструктивными уропатиями // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 2. С. 117–123.
13. Моругова Т.В., Чакрян С.А., Алибаева Г.Ф., и др. Иммуномодуляторы в лечении больных хроническим пиелонефритом // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2012. № 2. С. 418–426.
14. Ни А., Быкова О.Г., Васильева Т.Г. Диагностическая роль фактора некроза опухоли-альфа и его рецептора второго типа в моче и крови у детей с пиелонефритом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 29–30.
15. Пекарева Н.А., Белоусова Т.В., Трунов А.Н. Особенности содержания провоспалительных цитокинов и лактоферрина в моче детей с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010. № 6. С. 131–137.
16. Печёнкина Н.В., Попыванова Ю.В. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты полиоксидония при хроническом пиелонефрите у детей // Пермский медицинский журнал. 2010. Т. 27, № 3. С. 33–38.
17. Портнягина Э.В., Киргизов И.В., Дударев В.А., и др. Диагностика нарушений системы иммуногенеза у детей с врожденным гидронефрозом // Детская хирургия. 2011. № 4. С. 40–42.
18. Просова Е.Е., Горемыкин В.И. Прогнозирование обострений хронического пиелонефрита у детей // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6 [Internet]. Дата обращения: 12.02.2021. Доступ по ссылке: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28318

19. Раздолькина Т.И., Жаров А.Н., Дзюбич Л.И., Верещагина В.С. Вторичный обструктивный пиелонефрит у детей Республики Мордовия // Medicus. 2016. Т. 1, № 7. С. 88–89.
20. Разин М.П., Батуров М.А., Лапшин В.И., и др. Отдаленные результаты применения двух различных схем иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении вторичного пиелонефрита у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 3. С. 68–73.
21. Разин М.П., Игнатьев С.В., Иллек Я.Ю., и др. Эффективность использования квантовой терапии в комплексном послеоперационном лечении детей с врожденными обструктивными уропатиями и вторичным пиелонефритом // Урология. 2009. № 4. С. 55–58.
22. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., и др. Иммуногенетика врожденного гидронефроза // Детская хирургия. 2003. № 1. С. 20–21.
23. Разин М.П., Иллек Я.Ю., Лавров О.В. Коррекция имунофаном нарушений неспецифической реактивности у детей с обструктивным пиелонефритом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т. 87, № 3. С. 83–85.
24. Разин М.П., Кулыгина Е.С., Лукаш Ю.В., и др. Эволюция представлений о механизмах развития и лечения вторичного пиелонефрита у детей (обзор) // Вятский медицинский вестник. 2017. № 3. С. 78–88.
25. Сафина А.И. Использование препарата полиоксидоний в комплексной терапии пиелонефрита у детей // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7, № 4. С. 468–473.

REFERENCES

1. Ahmedzhanova NI, Mamatkulov HM. The influence of regional lymphatic antibacterial therapy and immunocorrection on immunologic values in chronic pyelonephritis in children. *Nephrology (Saint-Petersburg) Journal*. 2009;13(2):75–80. (In Russ.)
2. Buryak VN, Makhmutov RF, Poshehonova JV, et al. Immunocorrective therapy of chronic pyelonephritis in childhood. *Sovremennaya pediatriya*. 2013;(5):186. (In Russ.)
3. Zhdanova OA, Nastausheva TL, Grebennikova IV, et al. Changes in urine microflora in children with community-acquired urinary tract infection admitted to hospital between 1990 and 2015: a retrospective full-design study of case series. *Current pediatrics (Moscow)*. 2018;17(3):208–214. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1890
4. Izrailov MI, Aliskandiev AM, Makhachev BM, et al. Etiological spectrum of causative pathogens and features of the course of pyelonephritis in children from different regions of Dagestan. *Russian pediatric journal*. 2018;21(6):357–361. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-6-357-361
5. Illek YaYu, Zaitseva GA, Vaganova EA, et al. Protivoretsidivnyi ehffekt magnitoinfrakrasnoi lazeroterapii i immunomoduliruyushchei terapii polioksidoniem pri khronicheskom pielonefrite detei. *Medical newsletter of Vyatka*. 2009;(2–4):8–11. (In Russ.)
6. Illek YaYu, Razin MP, Zaitseva GA, et al. *Khronicheskii pielonefrit v detskom vozraste*. Kirov, 2009. (In Russ.)
7. Kolesnikova NV, Ktyants VL. The condition of congenital and adaptive immunity at the aggravation of the chronic pyelonephritis at children. *Kuban scientific medical bulletin*. 2009;(3):54–57. (In Russ.)
8. Soyuz pediatrov Rossii. *Infektsii mochevyvodyashchikh putei u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2018. 24 p. (In Russ.)
9. Lolaeva BM, Dzeliev ISh. Cytokine profile in infants with megaureter complicated by pyelonephritis. *Kuban scientific medical bulletin*. 2014;(2):80–82. (In Russ.)
10. Merkodanova YuA, Utts IA. Tsitokinovyi profil' mochi pri razlichnykh ehtiopatogeneticheskikh variantakh khronicheskogo pielonefrita u detei. *Saratov journal of medical scientific research*. 2011;7(4):901–904. (In Russ.)
11. Morozov DA, Morozova OL, Zakharova NB, Lakomova DYu. Patogeneticheckie ocnovy i covremennye problemy diagnoctiki khronicheckogo obctruktivnogo pielonefrita u detei. *Urologiia*. 2013;(2):129–134. (In Russ.)
12. Morozov DA, Morozova OL, Zakharova NB. Prichiny i klyuchevye zven'ya patogeneza lokal'nogo vocpaleniya v mochevyvodyashchikh putyakh u detei c obctruktivnymi uropatiyami. *Journal named after G.N. Speransky*. 2014;93(2):117–123. (In Russ.)
13. Morugova TV, Chakryan SA, Alibaeva GF, et al. Immunomodulators in treating patients with chronic pyelonephritis. *Bulletin of Bashkir state medical university*. 2012;(2):418–426. (In Russ.)
14. Ni A, Bikova OG, Vasilyeva TG. Diagnostic role of TNFA and STNF-RII in blood and urine of children with pyelonephritis. *Pacific medical journal*. 2014, № 4. С. 29–30. (In Russ.)
15. Pekareva NA, Belousova TV, Trunov AN. Osobennosti soderzhaniya provospalitel'nykh tsitokinov i laktoferrina v moche detei s khronicheskim pielonefritom v stadii klinicheskoi remissii. *RUDN journal of medicine*. 2010;(6):131–137. (In Russ.)
16. Pechenkina NV, Popyvanova YuV. Immunomoduliruyushchii i protivoretsidivnyi ehffekty polioksidoniya pri khronicheskom pielonefrite u detei. *Perm medical journal*. 2010;27(3):33–38. (In Russ.)
17. Portnyagina EV, Kirgizov IV, Dudarev VA, et al. Diagnostics of disturbances in the immunogenic system of children with congenital hydronephrosis. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2011;(4):40–42. (In Russ.)

18. Prosova EE, Goremykin VI. Prognozirovanie obostrenii khronicheskogo pielonefrita u detei. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2018;(6) [Internet]. Cited: 2021 Feb 12. Available from: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28318 (In Russ.)
19. Razdolkina TI, Zharov AN, Dzyubich LI, Vereshchagina VS. Recurrent obstructive pyelonephritis at children in the Republic of Mordovia. *Medicus*. 2016;1(7): 88–89. (In Russ.)
20. Razin MP, Baturov MA, Lapshin VI, et al. Long-term results after the use of two different schemes of immunotherapy in treatment of secondary pyelonephritis in children. *Journal named after G.N. Speransky*. 2015;94(3):68–73. (In Russ.)
21. Razin MP, Ignatiev SV, Illek YaYu, et al. Efficacy of photon therapy in combined postoperative treatment of children with congenital obstructive uropathy and secondary pyelonephritis. *Urologiia*. 2009;(4):55–58. (In Russ.)
22. Razin MP, Illek YaYu, Zaitseva GA, et al. Immunogenetics of congenital hydronephrosis. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2003;(1):20–21. (In Russ.)
23. Razin MP, Ilek YaYu, Lavrov OV. Correction of nonspecific resistance disorders by imunofan in children with obstructive pyelonephritis. *Journal named after G.N. Speransky*. 2008;87(3):83–85. (In Russ.)
24. Razin MP, Kulygina ES, Lukash YuV, et al. Ehvolyutsiya predstavlenii o mekhanizmakh razvitiya i lecheniya vtorichnogo pielonefrita u detei (obzor). *Medical newsletter of Vyatka*. 2017;(3):78–88. (In Russ.)
25. Safina AI. Use of polyoxidonium preparation in complex therapy of children's pyelonephritis. *Nephrology and dialysis*. 2005;7(4):468–473. (In Russ.)

◆ Информация об авторах

Елена Сергеевна Кулыгина — аспирант кафедры детской хирургии. ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия. E-mail: elenakulygina1990@mail.ru

Максим Петрович Разин — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, проректор по научной и инновационной работе. ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия. E-mail: nauka@kirovgma.ru

Сергей Борисович Петров — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой гигиены. ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия. E-mail: kf6@kirovgma.ru

Елена Борисовна Дунаева — канд. биол. наук, начальник научно-инновационного отдела. ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия. E-mail: nio@kirovgma.ru

Виктория Анатольевна Махнева — канд. мед. наук, ассистент кафедры детской хирургии. ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия. E-mail: kf12@kirovgma.ru

◆ Information about the authors

Elena S. Kulygina – Postgraduate student of the Department of Pediatric Surgery. Kirov State Medical University, Kirov, Russia. E-mail: elenakulygina1990@mail.ru

Maxim P. Razin – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Vice-rector for Scientific and Innovative Work. Kirov State Medical University, Kirov, Russia. E-mail: nauka@kirovgma.ru

Sergey B. Petrov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Hygiene. Kirov State Medical University, Kirov, Russia. E-mail: kf6@kirovgma.ru

Elena B. Dunaeva – PhD, Head of the Scientific and Innovative Department. Kirov State Medical University, Kirov, Russia. E-mail: nio@kirovgma.ru

Victoria A. Makhneva – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pediatric Surgery. Kirov State Medical University, Kirov, Russia. E-mail: kf12@kirovgma.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.





Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12547-52

СРАВНЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ГАСТРОСТОМИЧЕСКИХ ТРУБОК К ВОЗДЕЙСТВИЮ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ В МОДЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

© М.В. Гавщук [1], И.М. Зорин [2], П.С. Власов [2], О.В. Лисовский [1], А.В. Гостимский [1], З.М. Саркисян [1], А.Н. Завьялова [1], А.В. Кабанов [1], Ю.В. Кузнецова [1], И.В. Карпатский [1], И.А. Лисица [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Гавщук М.В., Зорин И.М., Власов П.С., Лисовский О.В., Гостимский А.В., Саркисян З.М., Завьялова А.Н., Кабанов А.В., Кузнецова Ю.В., Карпатский И.В., Лисица И.А. Сравнение устойчивости различных материалов гастростомических трубок к воздействию повреждающих факторов в модельном эксперименте *in vitro* // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 47–52. https://doi.org/10.17816/PED12547-52

Поступила: 09.08.2021 Одобрена: 15.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

Актуальность. В качестве гастростомических трубок в паллиативной медицине используются разнообразные изделия из различных материалов (натуральный латекс, силикон, латекс с силиконовым покрытием, поливинилхлорид, полиуретан и проч.). Они имеют разную устойчивость к повреждающим факторам, различный микробный пейзаж и сроки инфицирования.

Цель исследования: сравнить устойчивость различных материалов гастростомических трубок к воздействию повреждающих факторов в модельном эксперименте *in vitro*.

Материалы и методы. Для эксперимента использованы: 2 латексных мочевых катетера Пеццера № 34, 2 латексных с силиконовым покрытием мочевых катетера Фолея 26 Fr, 2 полиуретановых назогастральных зонда 18 Fr, 2 силиконовые фирменные гастростомические трубки для чрескожной эндоскопической установки бамперного типа 24 Fr. Трубки разрезаны на фрагменты длиной 50 мм и помещены в герметичные сосуды с водой или в 0,1 М раствор соляной кислоты на 14 сут при температуре 36 °С.

Результаты. Под воздействием воды и раствора соляной кислоты изменение массы и линейных размеров трубок, изготовленных из полиуретана и силикона, были пренебрежимо малы (0,1–0,5 %). Изменения трубок из латекса и латекса с силиконовым покрытием — существенны, масса изменилась на 2–12 % за счет водопоглощения, длина — на 1–3,5%. Для латексных материалов отмечалось уменьшение массы (1 %) после высушивания, для полиуретановых — уменьшение линейных размеров в результате воздействия повышенной температуры.

Заключение. По результатам модельного эксперимента силиконовые и полиуретановые трубки продемонстрировали наименьшее поглощение жидкостей, изменение массы и длины, что свидетельствует об их устойчивости к повреждающим факторам в эксперименте и позволяет рекомендовать изделия из данных материалов при гастростомии. Латексные катетеры продемонстрировали максимальное накопление жидкости, изменение массы и длины, что делает их применение в клинической практике нецелесообразным.

Ключевые слова: гастростомия; материал гастростомической трубки; паллиативная медицина.

COMPARISON OF DIFFERENT GASTROSTOMY TUBES MATERIALS RESISTANCE TO THE EFFECTS OF DAMAGING FACTORS *IN VITRO* MODEL EXPERIMENT

© Maksim V. Gavshchuk [1], Ivan M. Zorin [2], Petr S. Vlasov [2], Oleg V. Lisovskii [1], Alexander V. Gostimsky [1], Zara M. Sarkisyan [1], Anna N. Zavyalova [1], Aleksandr V. Kabanov [1], Yulia V. Kuznetsova [1], Igor V. Karpatsky [1], Ivan A. Lisitsa[1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

[2] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gavshchuk MV, Zorin IM, Vlasov PS, Lisovskii OV, Gostimsky AV, Sarkisyan ZM, Zavyalova AN, Kabanov AV, Kuznetsova YuV, Karpatsky IV, Lisitsa IA. Comparison of different gastrostomy tubes materials resistance to the effects of damaging factors *in vitro* model experiment. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(5):47-52. https://doi.org/10.17816/PED12547-52

Received: 09.08.2021 Revised: 15.09.2021 Accepted: 27.10.2021

Background. A variety of products made from different materials (natural latex, silicone, silicone-coated latex, polyvinyl chloride, polyurethane and other) are used as gastrostomy tubes. They have different resistance to damaging factors, different

microbial landscape and timing of infection. The aim of investigation is to compare the resistance of various gastrostomy tubes materials to the effects of damaging factors in an *in vitro* model experiment.

Materials and methods. The experiment was performed with 2 latex urinary N 34 Pezzer catheters, 2 latex silicone-coated urinary 26 Fr Foley catheters, 2 polyurethane 18 Fr nasogastric tubes, 2 silicone 24 Fr branded gastrostomy tubes for percutaneous endoscopic bumper-type installation. All the tubes were cut on to 5 sections 50 mm long, weighed, marked at the ends and placed in a sealed vessels with 40 ml of water for 14 days at a temperature of 36°C. After that, the tube fragments were wiped with filter paper, re-weighed and measured. Similar pieces of tubes 50 mm long were weighed and placed in a 0.1 M hydrochloric acid solution for 14 days at a temperature of 36°C, followed by repeated measurements. After the experiment, the samples were washed with distilled water and dried at 70°C for a day, followed by measurement.

Results. The change in the mass and linear dimensions of the polyurethane and silicone tubes were negligible (0.1–0.5%) after the influence of water and a solution of hydrochloric acid. Changes in latex and latex with silicone coating tubes were significant, the mass changed by 2–12% due to water absorption, the length – by 1–3.5%. For latex materials, a decrease of 1% in mass was noted after drying. Decrease in linear dimensions of polyurethane materials was a result of exposure to elevated temperatures.

Conclusions. According to the results of the model experiment, silicone and polyurethane tubes showed the least absorption of liquids, changes in weight and length, which indicates their resistance to damaging factors in the experiment and allows us to recommend products made from these materials for gastrostomy. Latex catheters have demonstrated maximum fluid accumulation, weight and length changes, which makes their use in clinical practice impractical.

Keywords: gastrostomy; gastrostomy tube material; palliative medicine.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гастростомия широко применяется в паллиативной медицине для коррекции дисфагии. В качестве гастростомических трубок используются мочевые катетеры Пеццера и Фолея, назогастральные зонды, специальные фирменные гастростомические трубки [1, 3].

Катетеры Пеццера производятся из натурального латекса. Катетеры Фолея бывают латексные, силиконовые или латексные с силиконовым покрытием. Назогастральные зонды и фирменные гастростомические трубки изготавливают из поливинилхлорида, силикона и полиуретана. При этом поливинилхлоридные трубки отличаются большей жесткостью и, в зависимости от состава, могут выделять токсичные вещества при контакте с соляной кислотой [2].

Фирменные гастростомические трубки изначально разработаны и зарегистрированы для использования в гастростомах. Конструкция отличается размерами, наличием дополнительных механизмов фиксации и пробки. Фирменные гастростомические трубки изготавливаются из силикона или полиуретана. В Российской Федерации они не производятся, а зарубежные аналоги имеют высокую стоимость.

Фирменные гастростомические питательные трубки балонного типа отличаются от силиконового мочевого катетера Фолея наличием внешней прижимной пластинки из силикона и пробки на конце. На момент написания статьи на сайте официального дистрибьютера стоимость фирменной гастростомической трубки составила 4100 руб. без стоимости доставки[1]. Стоимость силиконового катетера Фолея на рынке медицинских изделий — около 150 руб. без стоимости доставки[2]. Стоимость катетеров из латекса значительно ниже.

Производители фирменных гастростомических трубок активно рекламируют свои изделия, призывая отказаться от использования мочевых катетеров. При этом основными аргументами называют возможность аллергических реакций на латекс, отсутствие внешних устройств фиксации и пробки, отсутствие официальной сертификации мочевых катетеров для установки в просвет желудка[3].

Имеются сообщения об успешном использовании для гастростомии латексных катетеров Фолея с силиконовым покрытием. Частота местных осложнений при сравнении с силиконовыми гастростомическими трубками не выявлена [3].

Средства внешней фиксации и пробку можно изготовить из полимеров, разрешенных к применению в пищевой и медицинской промышленности. На кафедре общей медицинской практики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета разработана наружная

[1] АРТ-ЭКО [Internet]. [Дата обращения 07.03.2021]. Доступ по ссылке: https://art-eco.pro/shop/?SECTION_ID=150.

[2] Pharmex Market [Internet]. [Дата обращения 07.03.2021]. Доступ по ссылке: https://pharmex-market.ru/market/rashodnye_i_perevyazochnye_materialy/kateteru_foleya/kateter-foleya-inway-2-kh-khodovoy/?ymclid=16151181923455296806800001.

[3] АРТ-ЭКО [Internet]. [Дата обращения 07.03.2021]. Доступ по ссылке: https://art-eco.pro/articles/element.php? ID=1586.

прижимная пластинка (рис. 1), которую можно использовать для фиксации различных гастростомических трубок, в том числе силиконовых катетеров.

Прежде чем создавать отечественные изделия, необходимо определить, какой материал предпочтительнее использовать для изготовления гастростомических трубок.

Цель исследования — сравнить устойчивость различных материалов гастростомических трубок к воздействию повреждающих факторов в модельном эксперименте *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При взаимодействии кафедры общей медицинской практики СПбГПМУ и кафедры химии высокомолекулярных соединений института химии Санкт-Петербургского государственного университета проведено исследование воздействия воды и соляной кислоты на гастростомические трубки из различных материалов: латекса, латекса с силиконовым покрытием, полиуретана и силикона.

Для эксперимента использованы: 2 латексных мочевых катетера Пеццера № 34 по шкале Шарьера (наружный диаметр 11 мм), 2 латексных с силиконовым покрытием мочевых катетера Фолея 26 Fr (наружный диаметр 8,7 мм), 2 полиуретановых назогастральных зонда 18 Fr (наружный диаметр 6 мм), 2 силиконовые фирменные гастростомические трубки для чрескожной эндоскопической установки с внутренними прижимными пластинами по типу бампера диаметром 24 Fr (наружный диаметр 8 мм) (рис. 2).

Фирменные гастростомические трубки приобретены для эксперимента у дистрибьютора, остальные катетеры закуплены через аптеку СПбГПМУ.

Все трубки разрезаны на 5 участков длиной по 50 мм, взвешены, помечены по торцам и помещены в герметичные сосуды с 40 мл воды (рис. 3).

После пребывания в воде в течение 14 сут при температуре 36 °С отрезки трубок протерты фильтровальной бумагой, повторно взвешены и измерены.

Аналогичные отрезки трубок длиной 50 мм взвешены и помещены в 0,1 М раствор соляной кислоты, где находились 14 сут при температуре 36 °С, после чего проведены повторные измерения. В завершение эксперимента образцы промыты дистиллированной водой и высушены при 70 °С в течение 1 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После воздействия воды при температуре 36 °С в течение 14 сут наименьшие изменения массы выявлены у отрезков трубок из силикона (среднее 0,15 ± 0,01 %).

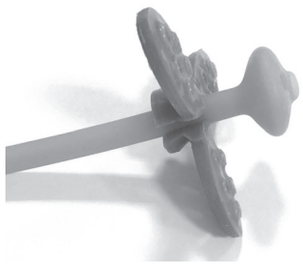


Рис. 1. Разработанная наружная прижимная пластинка из силикона на катетере Пеццера

Fig. 1. Designed external silicone pressure plate on the Pezzer catheter

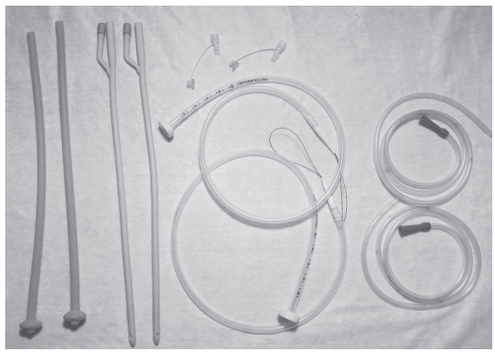


Рис. 2. Выбранные для эксперимента трубки, слева направо: 2 латексных катетера Пеццера, 2 латексных катетера Фолея с силиконовым покрытием, 2 фирменные силиконовые гастростомические трубки с прижимными пластинами, 2 полиуретановых назогастральных зонда

Fig. 2. Tubes selected for the experiment, from left to right: 2 latex Pezzer catheters, 2 latex Foley catheters with silicone coating, 2 branded silicone gastrostomy tubes with pressure plates, 2 polyurethane nasogastric tubes

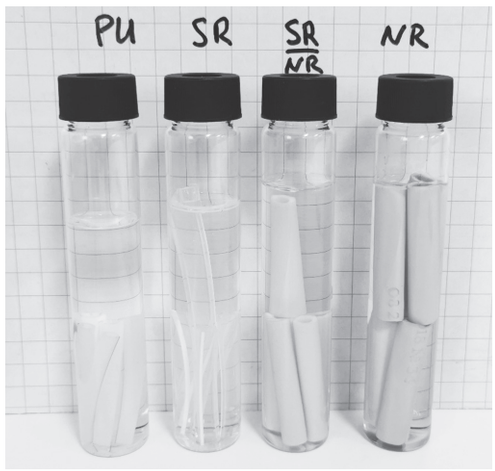


Рис. 3. Отрезки гастростомических трубок, помещенные в воду

Fig. 3. Sections of gastrostomy tubes placed in water

Изменение массы трубок из полиуретана в среднем составило 0,52 ± 0,02 %. Максимальные изменения массы выявлены у отрезков трубок из латекса с силиконовым покрытием (среднее 2,04 ± 0,17 %) и из латекса (среднее 8,09 ± 0,77 %). После воздействия 0,1 М раствора соляной кислоты при температуре 36 °С в течение 14 сут выявлены сходные изменения массы. Масса трубок из силикона увеличилась в среднем на 0,08 ± 0,02 %, из полиуретана — на 0,40 ± 0,03 %, из латекса с силиконовым покрытием — на 3,45 ± 0,16 %, из латекса — на 12,79 ± 0,82 %.

Таким образом, водопоглощение материала силиконовых и полиуретановых трубок следует признать пренебрежимо малым (менее 1 %), латексные трубки характеризуются высоким водопоглощением. Воздействие кислоты способствует увеличению влагопоглощения материалов на основе латекса. После высушивания в течение 1 сут при температуре 70 °С средний вес отрезков трубок уменьшился: силиконовых — на 0,04 ± 0,01 %, полиуретановых — на 0,04 ± 0,03 %, латексных с силиконовым покрытием — на 1,26 ± 0,20 %, латексных — на 0,90 ± 0,02 %.

Убыль массы силиконовых и полиуретановых трубок после высушивания пренебрежимо мала, что является свидетельством постоянства их состава, для материалов на основе латекса отмечена потеря примерно 1 % массы, вероятнее всего — за счет экстракции растворимых компонентов латекса.

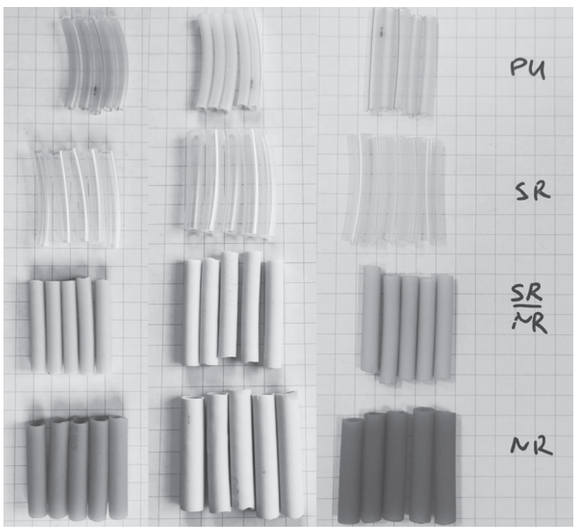


Рис. 4. Отрезки трубок слева направо до опыта, после воздействия 0,1 М раствора соляной кислоты в течение 14 сут при температуре 36 °С, после промывания и высушивания при 70 °С в течение суток

Fig. 4. Sections of tubes from left to right before the experiment, after exposure to 0.1 M hydrochloric acid solution for 14 days at a temperature of 36°C, after washing and drying at 70°C for 24 hours

После воздействия воды при температуре 36 °С в течение 14 сут выявлены следующие средние изменения длины отрезков трубок: силиконовые, латексные с силиконовым покрытием, латексные — увеличились на 0,54 ± 0,30, 0,36 ± 0,40 и 1,66 ± 0,61 % соответственно, а полиуретановые — уменьшились на 0,15 ± 0,11 %.

После воздействия 0,1 М раствора HCl при температуре 36 °С в течение 14 сут выявлены следующие средние изменения длины отрезков трубок: силиконовые, латексные с силиконовым покрытием, латексные трубки увеличились на 0,69 ± 0,49 %, 1,00 ± 0,52 % и 3,50 ± 0,57 % соответственно, а полиуретановые — уменьшились на 0,24 ± 0,63 %.

После высушивания в течение 1 сут при температуре 70 °С средние длины большинства отрезков трубок несколько уменьшились: силиконовые — на 0,03 ± 0,47 %, полиуретановые — на 1,23 ± 0,63 %, латексные — на 0,01 ± 0,78 %. В то же время отрезки латексных трубок с силиконовым покрытием увеличились на 0,40 ± 0,58 %.

Наблюдаемое увеличение размеров латексных и латексных с силиконовым покрытием трубок при контакте с водой и кислотой согласуется с обнаруженным для них водопоглощением.

В случае трубок из полиуретана зарегистрировано уменьшение длины, незначительное за время контакта с водой и кислотой, и существенное (более 1 %) после высушивания. Это явление, скорее всего, обусловлено температурным воздействием (36 °С при контакте с жидкими средами и 70 °С при высушивании) и связано с релаксационными явлениями в полимерном материале (по молекулярному механизму это аналогично изменению размеров термоусадочных трубок, ПЭТ-бутылок, полиэтиленовой пленки при нагревании). Из изученных в данном исследовании материалов только полиуретан термопластичен, поэтому только для него наблюдается заметное уменьшение размеров после высушивания. Поскольку в нормальных условиях эксплуатации трубки не подвергаются воздействию высоких температур, данным явлением можно пренебречь (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В эксперименте *in vitro* проведена оценка изменений массы, длины и особенностей взаимодействия различных материалов с водой и соляной кислотой, что позволяет судить о возможности аналогичных реакций при длительном

контакте с желудочным соком *in vivo*. Привычные и недорогие латексные катетеры продемонстрировали максимальное накопление жидкости и изменение длины в воде и растворе кислоты. Это обусловлено пористой структурой латекса, что создает благоприятные условия для размножения микроорганизмов. По-видимому, феномен «ослизнения» латексных трубок у пациентов обусловлен абсорбцией биологических жидкостей и микроорганизмов.

Латексные катетеры с силиконовым покрытием показали меньшие изменения по сравнению с латексными, но бóльшие по сравнению с силиконовыми. Это обусловлено тем, что в области срезов латекс не покрыт силиконом и контактирует с агрессивной средой в отсутствие защитного слоя. Следует отметить, что при использовании катетера Фолея в качестве гастростомической трубки кончик трубки срезается, поэтому в клинической практике воздействию желудочного сока будет подвержен латекс, не имеющий силиконового покрытия, и изменения будут схожими с полученными в эксперименте.

Поливинилхлоридные трубки не изучали в эксперименте. Надежнее отказаться от этого материала для гастростомии из-за риска наличия в составе потенциально токсичных веществ.

Наиболее устойчивыми к разбавленной соляной кислоте материалами для гастростомической трубки являются силикон и полиуретан. Возможность более длительной эксплуатации изделий из полиуретана не представляется существенным преимуществом, поскольку в литературе описаны исследования, показывающие высокий риск инфицирования силиконовых и полиуретановых питательных трубок [4], что определяет необходимость их частой замены.

Целесообразны дополнительные клинические исследования для уточнения сроков инфицирования и необходимости замены гастростомических трубок для предупреждения осложнений. Поэтому на кафедре общей медицинской практики СПбГПМУ в 2021 г. начата научно-исследовательская работа «Исследование микробного пейзажа биопленок зондов и гастростомических трубок у детей, получающих питание через гастростому или зонд».

ВЫВОДЫ

По результатам модельного эксперимента силиконовые и полиуретановые трубки продемонстрировали наименьшее поглощение жидкостей, изменение массы и длины, что свидетельствует об их устойчивости к повреждающим факторам в эксперименте и позволяет рекомендовать изделия из данных материалов при гастростомии.

Латексные катетеры продемонстрировали максимальное накопление жидкости, изменение массы и длины, что делает их применение в клинической практике нецелесообразным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гостимский А.В., Гавщук М.В., Завьялова А.Н., и др. Особенности нутритивной поддержки и ухода за пациентами с гастростомой // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 2. С. 3–10.
2. Луфт В.М., Лапицкий А.В., Сергеева А.М. Справочник по клиническому питанию. Санкт-Петербург: ООО РА Русский Ювелир, 2018. 368 с.
3. Campoli P., Cardoso D., Turchi M., Mota O. Clinical trial: a randomized study comparing the durability of silicone and latex percutaneous endoscopic gastrostomy tubes // Digestive Endoscopy. 2011. Vol. 23. No. 2. P. 135–139. DOI: 10.1111/j.1443–1661.2010.01051.x
4. Gottlieb K., Mobarhan S. Review: microbiology of the gastrostomy tube // J Am Coll Nutr. 1994. Vol. 13. No. 4. P. 311–313. DOI: 10.1080/07315724.1994.10718415

REFERENCES

1. Gostimskiy AV, Gavshchuk MV, Zav'yalova AN, et al. Features nutrition support and nursing of patients with gastrostomy. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(2):3–10. (In Russ.)
2. Luft VM, Lapitskii AV, Sergeeva AM. *Spravochnik po klinicheskomu pitaniyu*. Saint Petersburg: OOO RA Russkii Yuvelir, 2018. 368 p. (In Russ.)
3. Campoli P, Cardoso D, Turchi M, Mota O. Clinical trial: a randomized study comparing the durability of silicone and latex percutaneous endoscopic gastrostomy tubes. *Digestive Endoscopy*. 2011;23(2):135–139. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01051.x
4. Gottlieb K, Mobarhan S. Review: microbiology of the gastrostomy tube. *J Am Coll Nutr*. 1994;13(4):311–313. DOI: 10.1080/07315724.1994.10718415

◆ Информация об авторах

Максим Владимирович Гавщук — канд. мед. наук, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gavshuk@mail.ru

Иван Михайлович Зорин — д-р хим. наук, доцент, кафедра химии высокомолекулярных соединений. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: i.zorin@spbu.ru

Петр Сергеевич Власов — младший научный сотрудник, кафедра химии высокомолекулярных соединений. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: p.vlasov@spbu.ru

Олег Валентинович Лисовский — канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru

Александр Вадимович Гостимский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gostimsky@mail.ru

Зара Микаэловна Саркисян — канд. хим. наук, доцент, заведующая, кафедра общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zara-sark@inbox.ru

Анна Никитична Завьялова — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: anzavjalova@mail.ru

Александр Владимирович Кабанов — канд. биол. наук, доцент, кафедра общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: alk979@yandex.ru

Юлия Васильевна Кузнецова — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: u-piter@mail.ru

Игорь Владимирович Карпатский — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ikar122@list.ru

Иван Александрович Лисица — ассистент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

◆ Information about the authors

Maksim V. Gavshchuk – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gavshuk@mail.ru

Ivan M. Zorin – MD, PhD, Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor, Department of High Molecular Chemistry. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: i.zorin@spbu.ru

Petr S. Vlasov – Junior Researcher, Department of High Molecular Chemistry. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: p.vlasov@spbu.ru

Oleg V. Lisovskii – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oleg.lisowsky@yandex.ru

Alexander V. Gostimsky – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Surgery with Traumatology and Military Surgery Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@mail.ru

Zara M. Sarkisyan – MD, PhD, Cand. Sci. (Chemistry), Head, Associate Professor, V.V. Horunzhego Department of General and Medical Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zara-sark@inbox.ru

Anna N. Zavyalova – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anzavjalova@mail.ru

Aleksandr V. Kabanov – PhD, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, V.V. Horunzhego Department of General and Medical Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alk979@yandex.ru

Yulia V. Kuznetsova – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: u-piter@mail.ru

Igor V. Karpatsky – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ikar122@list.ru

Ivan A. Lisitsa – MD, Assistant Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12553-58

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМОНИТОРА В ХОДЕ ОПЕРАЦИЙ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ

© А.В. Гостимский [1], А.Ф. Романчишен [2], С.С. Передереев [1], К.В. Вабалайте [2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Передереев С.С., Вабалайте К.В. Опыт применения нейромонитора в ходе операций на щитовидной железе у детей // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 53–58. https://doi.org/10.17816/PED12553-58

Поступила: 17.08.2021 Одобрена: 21.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

Актуальность. Тиреоидная хирургия сопряжена с риском осложнений, ухудшающих течение послеоперационного периода и приводящих к инвалидизации пациентов. Одним из таких осложнений является повреждение возвратного гортанного нерва, вызывающее нарушение фонации, а в случае двустороннего поражения — нарушения дыхания.
Цель работы — изучение особенностей методики и эффективности применения нейромониторинга в ходе операций на щитовидной железе.
Материалы и методы. Исследование проводилось на серии из 55 клинических наблюдений заболеваний щитовидной железы у детей. Интраоперационный мониторинг проводился с помощью аппарата C2 Nerve Monitor компании Inomed, который регистрирует потенциал действия на голосовых складках, вызванный электростимуляцией возвратного гортанного нерва.
Результаты. В 52 наблюдениях во время хирургических вмешательств не наблюдалось снижения амплитуды сигнала нейромонитора. В 2 наблюдениях интраоперационно выявлено снижение амплитуды сигнала, связанное с чрезмерной тракцией нерва. В 1 наблюдении отмечалось отсутствие сигнала в конце операции и сохранение подвижности голосовых связок в послеоперационном периоде, вероятно, обусловленное техническими погрешностями выполнения интраоперационного мониторинга. У одного пациента во время операции изменений сигнала нейромонитора не происходило, но после хирургического вмешательства отмечалось нарушение голосовой функции, которая восстановилась полностью в течение 3 мес. По всей вероятности, данные изменения обусловлены техникой интубации трахеи.
Заключение. Нейромониторинг является дополнительным методом поиска возвратного гортанного нерва, но ни в коем случае не отменяет необходимость деликатной анатомической идентификации последнего.

Ключевые слова: щитовидная железа; нейромониторинг; возвратный гортанный нерв; дети.

EXPERIENCE OF USING A NEUROMONITOR DURING THYROID SURGERY IN CHILDREN

© Alexander V. Gostimsky [1], A.F. Romanchishen [2], S.S. Peredereev [1], K.V. Vabalayte [2]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

[2] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gostimsky AV, Romanchishen AF, Peredereev SS, Vabalayte KV. Experience of using a neuromonitor during thyroid surgery in children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(5):53-58. https://doi.org/10.17816/PED12553-58

Received: 17.08.2021 Revised: 21.09.2021 Accepted: 27.10.2021

Background. Thyroid surgery is associated with the risk of complications that worsen the course of the postoperative period and lead to disability of patients. One of these complications is damage to the recurrent laryngeal nerve, causing impaired phonation, and in the case of bilateral lesions, respiratory impairment.
The aim of this work was to study the features of the technique and the effectiveness of the use of neuromonitoring during operations on the thyroid gland.
Materials and methods. The study was conducted on a series of 55 clinical observations of thyroid diseases in children. Intraoperative monitoring was performed using the Inomed C2 Nerve Monitor, which records the action potential on the vocal folds caused by electrical stimulation of the recurrent laryngeal nerve.
Results. In 52 cases, no decrease in the amplitude of the neuromonitor signal was observed during surgical interventions. In two cases, intraoperatively, a decrease in the signal amplitude associated with excessive traction of the nerve was revealed. Another observation noted the absence of a signal at the end of the operation and the preservation of the mobility of the vocal cords in the postoperative period, probably due to technical errors in performing intraoperative monitoring. In one patient, during the operation, changes in the neuromonitor signal did not occur, but after surgery, a violation of the vocal function was noted, which fully recovered within 3 months. In all likelihood, these changes are due to the technique of tracheal intubation.
Conclusions. Neuromonitoring is an additional method for finding the recurrent laryngeal nerve, but in no way replaces the need for delicate anatomical identification of the latter.

Keywords: thyroid; neuromonitoring; recurrent laryngeal nerve; children.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последнее годы повсеместно отмечается увеличение патологии щитовидной железы (ЩЖ) у детей [2]. Наряду с ростом числа больных раком ЩЖ увеличивается заболеваемость болезнью Грейса – Базедова, узловыми формами эутиреоидного и токсического зоба. В настоящее время частота узлового зоба в детском возрасте достигает 7,7–15 % [1, 12]. В большинстве случаев узловые формы зоба у детей требуют хирургического лечения [11, 13].

Рак составляет 1,5–3 % в структуре патологии щитовидной железы, считается самой частой локализацией карцином у детей и составляет более 50 % всех злокачественных новообразований желез внутренней секреции в этом возрасте [4, 6]. Особенность детского возраста состоит в значительном преобладании высокодифференцированных форм карцином. Сообщения о недифференцированном раке ЩЖ у детей в литературе единичны [7]. Дифференцированные карциномы описаны у детей всех возрастов, от новорожденных до подростков. Однако наиболее часто рак ЩЖ встречается у детей старше 10 лет. Изучена высокая чувствительность тиреоидного эпителия к воздействию ионизирующей радиации, особенно в детском возрасте. Установлено, что в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г. в ряде регионов России заболеваемость раком ЩЖ среди детей и подростков возросла в 50 раз [10]. Необходим мультидисциплинарный подход к лечению карцином у детей. Командная работа высококвалифицированных онколога-хирурга, цитолога, гистолога, лучевого диагноста, ЛОР-врача, невролога и других специалистов приводит к излечению абсолютного большинства пациентов [1].

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание ЩЖ с генетической предрасположенностью, характеризующееся гиперпродукцией тиреоидных гормонов и диффузным увеличением железы. У детей базедова болезнь встречается с частотой 0,3–1 : 100 000 детского населения. В основном ДТЗ страдают подростки, но могут заболеть дети любого возраста. Наиболее часто заболевание возникает в возрасте 13–16 лет. Частота болезни Грейвса среди всей патологии ЩЖ у детей составляет 10–15 % наблюдений. Консервативная терапия ДТЗ не всегда обеспечивает излечение пациентов. При медикаментозном лечении выздоровление пациентов достигается лишь в 20–25 % случаев, при этом осложнения отмечаются у 0,2–30 % пациентов. Безопасность применения радиоактивного йода в детском возрасте до сих пор окончательно не изучена. При этом риск рецидива заболевания значительно выше у лиц молодого возраста. Закономерно, что для лечения большинства детей с диффузным токсическим зобом применяется хирургический метод [3].

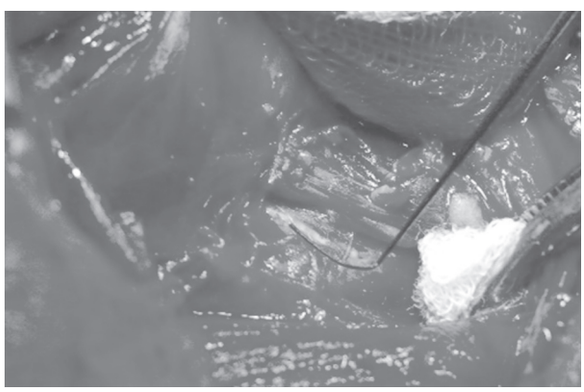


Рис. 1. Визуализация возвратного гортанного нерва
Fig. 1. Visualization of the recurrent laryngeal nerve

В настоящее время в хирургическую практику операций на ЩЖ активно внедряются различные малоинвазивные методики. Развитие эндовидеохирургической техники привели к широкому распространению в хирургии ЩЖ у взрослых малоинвазивных вмешательств с использованием эндоскопических и роботизированных технологий. Во взрослой практике наибольшее распространение получили видеоассистированные вмешательства из срединного шейного доступа и эндоскопические из подмышечных и парааареолярных доступов [5, 8]. Внедрение малоинвазивных методик при операциях на ЩЖ в детскую хирургическую практику — дело времени. Любые малоинвазивные вмешательства на железе требуют тщательного контроля возвратного гортанного нерва (ВГН) [9]. Даже в ходе традиционных операций, выполняемых по поводу заболеваний ЩЖ, имеется вероятность повреждения ВГН, что проявляется в виде парезов мышц гортани с последующими нарушениями голоса и дыхания. Визуализация и сохранение ВГН является основополагающим этапом операции на щитовидной железе (рис. 1).

В силу анатомической вариабельности расположения ВГН, их малого диаметра у ребенка и недостаточного знания топографической анатомии поиск нерва может быть затруднен. Интраоперационный нейромониторинг помогает верифицировать нервы, уменьшить риск их повреждения и оценить их функциональную сохранность в конце операции. Метод основан на регистрации потенциалов действия, вызванных электростимуляцией нервов, которые проявляются в виде движений голосовых складок с фиксацией этого эффекта на экране аппарата и бумажном носителе (рис. 2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2018 г. в 3-м хирургическом отделении СПбГПМУ по приказу Минздрава России выполняется клиническая апробация по внедрению интраоперационного мониторинга ВГН в ходе операций на ЩЖ у детей. Апробацию проводит мультидисциплинарная команда высококвалифицированных специалистов: онколога-хирурга, цитолога, гистолога, лучевого диагноста, ЛОР-врача. Для выполнения интраоперационного мониторинга применяется аппарат C2 Nerve Monitor компании Inomed (рис. 3).

Аппарат регистрирует потенциал действия на голосовых складках, вызванного электростимуляцией ВГН. Необходимая аппаратура состоит из электромиографического монитора, коннекторного (соединительного) блока, стимуляционного электрода и специальных электродов для крепления их на эндотрахеальной трубке (рис. 4).

Участок электрода, прикрепленный к интубационной трубке, необходим для контакта с голосовыми складками, что позволяет проводить регистрацию сокращений голосовых связок в ходе операции при стимуляции нервов специальным щупом. При этом на экране монитора появляется кривая, отражающая потенциал действия при условии правильной установки электродов и сохранности нервов. В ходе хирургических вмешательств в период применения мониторинга ВГН анестезиолог должен применять только миорелаксанты короткого действия, так как деполяризующие миорелаксанты блокируют нейромышечную проводимость [14, 15]. Во время операции осуществлялся поиск и визуализация ВГН с последующей их стимуляцией биполярным электродом силой тока 2 мА. Реакция на стимуляцию функционально состоятельных нервов отображалась на экране монитора и сопровождалась звуковыми сигналами. Проводилась оценка амплитуды и латентности ВНГ [15].

Интраоперационный мониторинг использован в ходе 55 операций. До хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде на 2–5-е сутки всем детям выполнялась фиброларингоскопия (рис. 5).

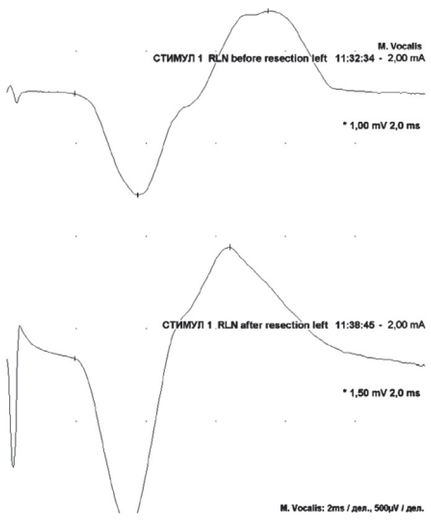


Рис. 2. Протокол нейромониторинга
Fig. 2. Neuromonitoring Protocol



Рис. 3. Аппарат C2 Nerve Monitor компании Inomed
Fig. 3. The device Nerve Monitor C2 company Inomed



Рис. 4. Электрод на интубационной трубке
Fig. 4. The electrode on the intubation tube

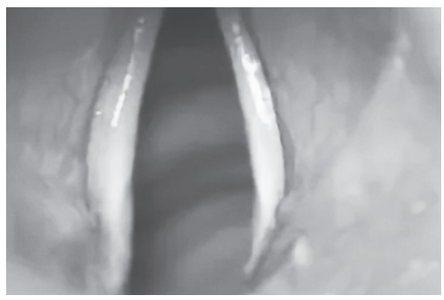


Рис. 5. Фиброларингоскопия
Fig. 5. Fibrolaryngoscopy

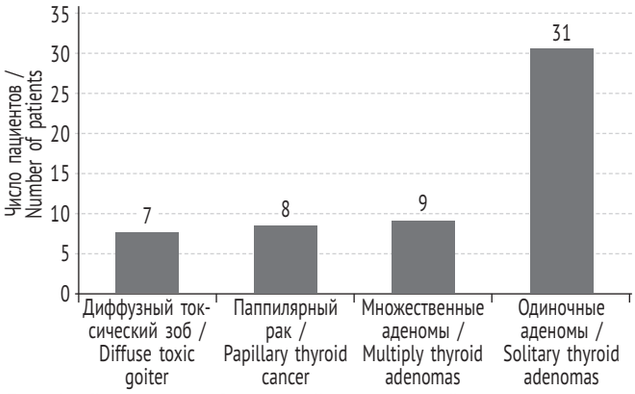


Рис. 6. Структура заболеваний щитовидной железы
Fig. 6. Structure of thyroid diseases

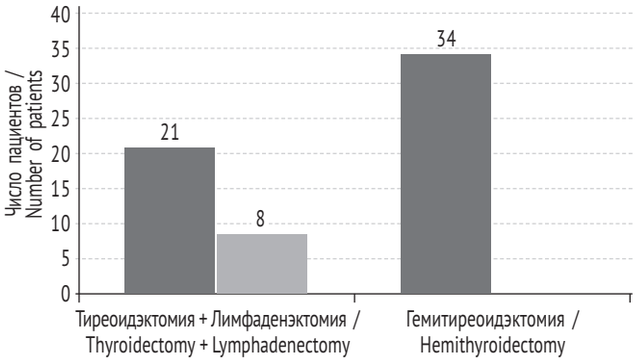


Рис. 7. Объем хирургических вмешательств при патологии щитовидной железы
Fig. 7. The volume of surgical interventions for thyroid pathology

Возраст детей в исследуемой группе составил от 3 до 17 лет, в среднем 15 ± 1,2 года. Мальчиков — 12 (21,8 %), девочек — 43 (78,2 %), соотношение 1 : 5. Папиллярный рак ЩЖ являлся причиной операций у 8 (14,6 %) детей. В 31 (56,3 %) случае хирургические вмешательства выполнены по поводу одиночных аденом. Множественные аденомы выявлены в 9 (16,4 %) наблюдениях. У 7 (12,7 %) детей хирургическое лечение выполнено по поводу диффузного токсического зоба (рис. 6).

Тиреоидэктомия являлась операцией выбора у 21 (38,1 %) пациента. В остальных 34 (61,9 %) наблюдениях была выполнена гемитиреоидэктомия. У 8 больных папиллярной карциномой ЩЖ тиреоидэктомия дополнена центральной лимфаденэктомией (рис. 7).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В подавляющем большинстве наблюдений (52 операции) во время хирургических вмешательств снижения амплитуды сигнала нейромонитора не отмечалось.

В 2 наблюдениях интраоперационно выявлено снижение амплитуды сигнала. При этом после операции клинических проявлений нарушений дыхательной и голосовой функции у детей не отмечалось. На 2-е сутки послеоперационного периода выполнена фиброларингоскопия, показавшая ограничение подвижности голосовой связки на стороне вмешательства. Подвижность связки, по результатам фиброларингоскопии, восстановилась через 14 дней у одного пациента и через 2 мес. у второго. Данные изменения, вероятно, связаны с чрезмерной тракцией нерва.

В 1 случае в ходе выполнения гемитиреоидэктомии по поводу фолликулярной аденомы выявлено отсутствие сигнала при электростимуляции нерва в конце операции. После операции нарушения дыхания и голосовой функции не отмечалось. На 3-е сутки выполнена фиброларингоскопия, ограничение подвижности связок выявлено не было. Вероятно, полное отсутствие сигнала в ходе операции и сохранение подвижности голосовых связок в послеоперационном периоде связано с техническими погрешностями выполнения интраоперационного мониторинга.

У 1 ребенка с папиллярной карциномой ЩЖ во время операции изменений сигнала нейромонитора не было, но после хирургического вмешательства отмечалось нарушение голосовой функции. Выполнена фиброларингоскопия на 2-е сутки, которая выявила ограничение подвижности одной из связок. По всей вероятности, данные изменения обусловлены техникой интубации трахеи. Контрольная фиброларингоскопия через 3 мес. показала, что подвижность связки восстановилась полностью, как и голосовая функция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейромониторинг является эффективным и безопасным дополнительным методом поиска возвратного гортанного нерва у детей, но при этом ни в коем случае не отменяет необходимость деликатной анатомической идентификации последнего. Интраоперационный нейромониторинг снижает риск непреднамеренного повреждения нерва, особенно при малых размерах последнего в детской практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьева З.А., Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., и др. Эволюция диагностики и лечения больных раком щитовидной железы // Поволжский онкологический вестник. 2017. № 2. С. 37–43.
2. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Залевская О.В. Заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в рамках национального проекта «Здравоохранения» Российской Федерации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019. № 3. С. 376–389. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10072
3. Гостимский А.В., Передереев С.С., Фелькер Е.Ю. Подходы к хирургическому лечению детей, больных диффузным токсическим зобом // Научно-практическая конференция «Перспективы развития медицинской науки и практики». Санкт Петербург, 2014. С. 168–170.
4. Ильин А.А. Ультразвуковая диагностика и комплексное лечение опухолевой патологии щитовидной железы у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Обнинск, 2010. 24 с. Режим доступа: https://medical-diss.com/medicina/ultrazvukovaya-diagnostika-i-kompleksnoe-lechenie-opuholevoy-patologii-schitovidnoy-zhelezy-udetey Дата обращения: 02.12.2021.
5. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017. Т. 176, № 5. С. 21–28. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28
6. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В. Диагностика и хирургическое лечение узловых новообразований щитовидной железы в детском и юношеском возрасте // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1998. Т. 157, № 4. С. 66–69.
7. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В. Рак щитовидной железы у детей и подростков в условиях крупного промышленного центра // Всероссийская научная конференция «Экология детства: социальные и медицинские проблемы». Санкт-Петербург, 1994. С. 133–134.
8. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С. и др. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 21, № 1. С. 101–105. DOI: 10.17816/brmma13058
9. Румянцев П.О. Интраоперационный нейромониторинг при операциях на щитовидной железе // Эндокринная хирургия. 2012. Т. 6, № 2. С. 42–47 DOI: 10.14341/2306-3513-2012-2-42-47
10. Скородок Ю.Л., Яковлева М.Н., Гостимский А.В., Зеленина Л.А. Особенности течения и диагностики дифференцированного рака щитовидной железы у детей и подростков // Педиатр. 2016. Т. 7, № 3. С. 23–28. DOI: 10.17816/PED7323-28
11. Тен Ю.В., Клейменов Е.В., Красильников А.А. Хирургическая тактика в лечении образований щитовидной железы // Сборник научных трудов, посвященный 100-летию высшего медицинского образования на Урале, 50-летию организации службы детской хирургии в Пермском крае. Пермь, 2016. С. 105–112.
12. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. // Проблемы эндокринологии. 2018. Т. 64, № 1. С. 21–37. DOI: 10.14341/probl9308
13. Шалагинов С.А., Крестинина Л.Ю., Доможирова А.С., Сергийко С.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика уровня и динамики злокачественных новообразований щитовидной железы у населения Челябинской области за период с 1998 по 2016 г. // Анализ риска здоровью. 2019. № 2. С. 64–73. DOI: 10.21668/health.risk/ 2019.2.07
14. Brett K., Farrah K. Sugammadex for the reversal of neuromuscular blockade in adult patients: a review of clinical effectiveness and cost-effectiveness. [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016. Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682387. Дата обращения: 02.12.2021.
15. Sritharan N., Chase M., Kamani D., et al. The vagus nerve, recurrent laryngeal nerve, and external branch of the superior laryngeal nerve have unique latencies allowing for intraoperative documentation of intact neural function during thyroid surgery // Laryngoscope. 2015. Vol. 125, No. 2. P. E84–89. DOI: 10.1002/lary.24781
16. Starczewska A., Brol M., Żołnowska A. Advantages of rocuronium bromide in thyroid surgery with neuromonitoring. Proceedings of the 1st World Congress on Neural Monitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery. Kracow, 2015. P. 26.

REFERENCES

1. Afanas'eva ZA, Chernyshev VA, Khamidullin RG, et al. Evolution of the diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Oncology Bulletin of The Volga Region*. 2017;(2):37–43. (In Russ.)
2. Golubev NA, Ogryzko EV, Shelepova EA, Zalevskaya OV. Morbidity of children with diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders within the framework of the national project "Health Care" of the Russian Federation. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;(3):376–389. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10072. (In Russ.)
3. Gostimskiy AV, Peredereev SS, Fel'ker EYu. Podkhody k khirurgicheskomu lecheniyu detey, bol'nykh diffuznym toksicheskim zobom. Proceedings of the Russian science

conference “Perspektivy razvitiya meditsinskoy nauki i praktiki”. Saint Petersburg: 2014. P. 168–170. (In Russ.)
4. Il’in AA. Ul’trazvukovaya diagnostika i kompleksnoe lechenie opukholevoy patologii shchitovidnoy zhelezy u detey. [Dissertation abstract]. Obninsk: 2010. 24 p. Available from: https://medical-diss.com/medicina/ultrazvukovaya-diagnostika-i-kompleksnoe-lechenie-opuholevoy-patologii-schitovidnoy-zhelezy-u-detey (In Russ.)
5. Maystrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Substantiation of minimally invasive surgeries on thyroid gland. *Grekov’s Bulletin of Surgery*. 2017;176(5):21–28. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28 (In Russ.)
6. Romanchishen AF, Gostimskiy AV. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie uzlovykh novoobrazovaniy shchitovidnoy zhelezy v detskom i yunosheskom vozraste. *Grekov’s Bulletin of Surgery*. 1998;(4):66–69. (In Russ.)
7. Romanchishen AF, Gostimskiy AV. Rak shchitovidnoy zhelezy u detey i podrostkov v usloviyakh krupnogo promyshlennogo tsentra. Proceedings of the Russian science conference “Ekologiya detstva: sotsial’nye i meditsinskie problemy”. Saint Petersburg: 1994. P. 133–134. (In Russ.)
8. Romashchenko PN, Maystrenko NA, Krivolapov DS, et al. Modern diagnostic and minimally invasive technology in thyroid *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;21(1):101–105. DOI: 10.17816/brmma13058. (In Russ.)
9. Rumyantsev PO. Intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. *Endocrine Surgery*. 2012;6(2): 42–47. DOI: 10.14341/2306-3513-2012-2-42-47 (In Russ.)
10. Skorodok YuL, Yakovleva MN, Gostimskiy AV, Zhelenina LA. The features and diagnostics of differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents. *Pediatr*. 2016;7(3):23–28. DOI: 10.17816/PED7323-28 (In Russ.)
11. Ten YuV, Kleymenov EV, Krasil’nikov AA. Khirurgicheskaya taktika v lechenii obrazovaniy shchitovidnoy zhelezy. In: Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennyy 100-letiyu vysshego meditsinskogo obrazovaniya na Urale, 50-letiyu organizatsii sluzhby detskoy khirurgii v Permskom krae. Perm’: 2016. P. 105–112. (In Russ.)
12. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):21–37. DOI: 10.14341/probl9308 (In Russ.)
13. Shalaginov SA, Krestinina LYu, Domozhirova AS, Sergiyko SV. Dynamics of incidence with malignant neoplasms in the thyroid gland among Chelyabinsk region population over 1998–2016. *Health Risk Analysis*. 2019;(2): 64–73. DOI: 10.21668/health.risk/ 2019.2.07 (In Russ.)
14. Brett K, Farrah K. Sugammadex for the reversal of neuromuscular blockade in adult patients: a review of clinical effectiveness and costeffectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682387/
15. Sritharan N, Chase M, Kamani D, et al. The vagus nerve, recurrent laryngeal nerve, and external branch of the superior laryngeal nerve have unique latencies allowing for intraoperative documentation of intact neural function during thyroid surgery. *Laryngoscope*. 2015;125(2): E84–E89. DOI: 10.1002/lary.24781
16. Starczewska A, Brol M, Żołnowska A. Advantages of rocuronium bromide in thyroid surgery with neuromonitoring. Proceedings of the 1st World Congress on Neural Monitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery. Kracow; 2015. P. 26.

◆ Информация об авторах

Александр Вадимович Гостимский — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gostimsky@mail.ru

Анатолий Филиппович Романчишен — д-р мед. наук, профессор, Научно-практический центр воспалительных, обменных и онкологических заболеваний органов эндокринной системы. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: afromanchishen@mail.ru

Сергей Сергеевич Передереев — канд. мед. наук, ассистент, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: speredereev@yandex.ru

Кристина Викторовна Вабалайте — д-р мед. наук, профессор, Научно-практический центр воспалительных, обменных и онкологических заболеваний органов эндокринной системы. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vabalayte@bk.ru

◆ Information about the authors

Alexander V. Gostimsky – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Surgery with Traumatology and Military Surgery Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@mail.ru

Anatoly F. Romanchishen – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific and Practical Center for Inflammatory, Metabolic and Oncological Diseases of the endocrine system. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: afromanchishen@mail.ru

Sergey S. Peredereev – MD, PhD, Assistant, Department of With a Course of Radiation oncology Diagnostics and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: speredereev@yandex.ru

Kristina V. Vabalayte – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific and Practical Center for Inflammatory, Metabolic and Oncological Diseases of the endocrine system. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vabalayte@bk.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12559-69

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОРТИЗОЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Л.А. Алексеева [1], Е.В. Макаренкова [1], Н.В. Скрипченко [1, 2], Т.В. Бессонова [1], А.А. Жирков [1], Н.Е. Монахова [1]

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

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

Для цитирования: Алексеева Л.А., Макаренкова Е.В., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Жирков А.А., Монахова Н.Е. Диагностическое значение определения кортизола в биологических жидкостях при инфекционных заболеваниях (обзор литературы) // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 59–69. https://doi.org/10.17816/PED12559-69

Поступила: 17.08.2021 Одобрена: 15.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

В патогенезе инфекционных заболеваний значимую роль играют нарушения регуляторных механизмов, оказываемых глюкокортикоидными гормонами коры надпочечников, в первую очередь кортизолом — одним из ключевых гормонов, обладающих противовоспалительной активностью. В настоящее время расширились представления о механизмах воздействия кортизола, его функциональных возможностях, связи с иммунными и нервными клетками, участии в цитокиновой регуляции, характеристиках свободно-радикального окисления. Установлена зависимость воздействия кортизола от изоформы, количества и аффинности его рецепторов на клетках-мишенях. В настоящем обзоре представлены результаты исследования уровня кортизола при наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваниях у детей — острых респираторных, кишечных и центральной нервной системы. Отмечен значительный разброс данных об уровне кортизола в норме и при патологии, однако в большинстве работ установлена его связь с клиническими проявлениями и исходами инфекционных заболеваний. Представляют интерес исследования уровня кортизола в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях, указывающие на его прямую связь с тяжестью и этиологией заболевания, что открывает новые возможности для разработки эффективных критериев диагностики. Данные литературы указывают на перспективность изучения нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, рецепторного аппарата клеток-мишеней, а также взаимосвязей кортизола с иммунной системой при инфекционных заболеваниях с целью выявления новых критериев для диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, коррекции терапии.

Ключевые слова: кортизол; респираторные инфекции; кишечные инфекции; гепатит; нейроинфекции; сыворотка крови; цереброспинальная жидкость.

DIAGNOSTIC VALUE OF CORTISOL IDENTIFICATION IN BIOLOGICAL BODY FLUID IN CASE OF INFECTIOUS DISEASES (LITERATURE REVIEW)

© Lidia A. Alekseeva [1], Elena V. Makarenkova [1], Natalia V. Skripchenko [1, 2], Tatiana V. Bessonova [1], Anton A. Zhirkov [1], Nina E. Monakhova [1]

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

[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Alekseeva LA, Makarenkova EV, Skripchenko NV, Bessonova TV, Zhirkov AA, Monakhova NE. Diagnostic value of cortisol identification in biological body fluid in case of infectious diseases (literature review). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(5):59-69. https://doi.org/10.17816/PED12559-69

Received: 17.08.2021 Revised: 15.09.2021 Accepted: 27.10.2021

Disorders of control mechanisms caused by glucocorticoid hormones of adrenal cortex have a significant role in the pathogenesis of infectious diseases, first of all, due to cortisol, one of the key hormones with anti-inflammatory activity. Currently the conception about the mechanisms of cortisol influence, its functional abilities, connection with immune and nerve cells, involvement in cytokine regulation, features of free-radical oxidation has been extended.

There has been identified the dependence of cortisol influence upon the isoform, amount and affinity of its receptors on target cells. The present review describes the study results concerning cortisol level in case of the most often occurring infectious diseases in children – acute respiratory and intestinal infections, infectious diseases of the central nervous system. There has been noticed a considerable data variability about cortisol level in normal state and in pathological one, however, the majority of articles have detected its connection with clinical manifestations and outcomes of the diseases. The study of cortisol level in cerebrospinal fluid is of a special interest in case of neuroinfections, specifying its direct connection with the disease severity and aetiology that gives new possibilities to develop effective diagnostic criteria. In general, the literature data specifies the advanced study of disorders of hypothalamus-hypophysial-adrenal gland functioning, receptor apparatus of target cells, as well as interrelations of cortisol with immune system in case of infectious diseases to reveal new criteria for diagnostics, course prediction and disease outcome, therapy correction.

Keywords: cortisol; respiratory infections; intestinal infections; hepatitis; neuroinfections; blood serum; cerebrospinal fluid.

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников, в первую очередь, кортизол, обладают выраженной регуляторной и противовоспалительной активностью, что определяет их роль в патогенезе инфекционных заболеваний. Известно, что кортизол синтезируется корой надпочечников под воздействием адренокортикотропного гормона (АКТГ), секреция которого регулируется в свою очередь кортикотропин-рилизинг-гормоном, вырабатываемым гипоталамусом [3, 11, 22]. Секреция кортизола происходит по циркадному ритму — с максимальным уровнем в крови в утренние часы и минимальным уровнем ночью [6]. В обычных условиях в крови около 95 % кортизола связано с белками-носителями: кортикостероидсвязывающим глобулином плазмы (транскортином) и альбумином, при этом биоактивностью обладает свободная фракция гормона [25]. В последние два десятилетия установлено, что способностью к синтезу глюкокортикоидов обладают и другие органы (тимус, кишечник, мозг), что, вероятно, имеет значение для поддержания локального гомеостаза [39, 41, 42, 45]. Существенно расширились представления о механизмах воздействия кортизола на различные ткани и органы, его функциональных возможностях, связи с иммунными и нервными клетками, взаимодействии с цитокиновой регуляцией, характеристиками свободно-радикального окисления [4, 17, 28, 49].

При инфекционном процессе происходит активация иммунной системы, выброс в кровоток провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (IL-1); IL-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), которые способствуют активации оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (Hypothalamic – pituitary – adrenal, HPA) и повышению выработки кортизола [28]. Поступая в очаг воспаления, кортизол оказывает противовоспалительное действие: уменьшает проницаемость капилляров, снижает экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелиальных клеток, снижает цитотоксическую активность клеток, стабилизируя мембраны лизосом и снижая выход лизосомальных ферментов, подавляет экспрессию генов интерлейкинов, угнетает пролиферацию и миграцию иммунокомпетентных клеток; индуцирует апоптоз лимфоцитов и эозинофилов, препятствует взаимодействию иммуноглобулинов (Ig) с тучными клетками, макрофагами, уменьшает образование и высвобождение гистамина из тучных клеток, ингибирует экспрессию антигенов на поверхности макрофагов и продукцию IL-1 [3, 22, 28, 44]. Установлены различия воздействия кортизола на клетки в зависимости от его концентрации. Низкие концентрации эндогенного кортизола повышают чувствительность иммунной системы к патогену путем активации рецепторов цитокинов и факторов комплемента, высокие концентрации, наоборот, подавляют иммунные ответы [28]. Выявлено, что низкий уровень глюкокортикоидов усиливает выработку IL-1 [11].

Воздействие кортизола на клетку происходит в результате взаимодействия с цитозольными и ядерными глюкокортикоидными рецепторами (ГР), имеющими различные изоформы (альфа, бета, Р и др.). Это позволяет гормону взаимодействовать с хроматином и влиять на экспрессию генов, что приводит к уменьшению количества определенных белков в клетке [3]. ГР экспрессируются почти всеми клетками организма, при этом эффекты различаются в зависимости от типа клеток [14, 28]. Изоформа ГР-альфа представляет собой классический рецептор, опосредующий гормональный ответ. ГР-бета предположительно является ингибитором ГР-альфа [30, 46]. Преобладание экспрессии той или иной изоформы рецепторов определяет эффективность воздействия кортизола на клетку-мишень. Экспериментальные исследования последних лет, направленные на изучение причин резистентности к кортизолу, показали, что провоспалительные цитокины (ФНО-альфа и IL-1) увеличивают экспрессию обеих изоформ ГР, но с преобладанием

изоформы ГР-бета [30, 46]. У больных при сепсисе и септическом шоке наблюдалось снижение сродства к ГР [40]. Имеются экспериментальные данные, показывающие, что развитие септического состояния ведет к снижению экспрессии ГР в печени [33]. В работах по исследованию рецепторного аппарата у детей и взрослых в тяжелом состоянии отмечено снижение экспрессии ГР на нейтрофилах, лимфоцитах, моноцитах, что коррелировало с неблагоприятным исходом септического шока, особенно у пациентов с высоким уровнем кортизола в сыворотке [23, 33, 48]. Возможно, что активация оси НРА во время критического состояния может сопровождаться периферической адаптацией по числу глюкокортикоидных рецепторов и их аффинности.

В клинико-лабораторной практике ограничиваются определением уровня кортизола в биологических жидкостях без оценки состояния его внутриклеточных рецепторов и уровня связывающих белков. Возможно, это одна из причин, наряду с различием методов определения и используемых тест-систем, обусловливающих значительный разброс приводимых в научной литературе данных об уровне кортизола в норме и при инфекционной патологии. В настоящем обзоре представлены результаты исследования уровня кортизола в биологических жидкостях (кровь и ликвор) взрослых и детей при часто встречающихся инфекционных заболеваниях, опубликованные в отечественной и зарубежной литературе и доступные в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, eLibrary.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Заболевания респираторного тракта среди инфекционных болезней занимают одно из лидирующих мест. При бронхолегочных заболеваниях в остром периоде у детей от 1 до 6 мес. выявлено повышение уровня кортизола в сыворотке крови при бронхитах (281,82 ± 29,63 нмоль/л) и пневмониях (320,78 ± 35,69 нмоль/л) по отношению к группе сравнения (203,21 ± 28,39 нмоль/л) [15]. При этом установлено, что максимальное повышение (420,62 ± 81,73 нмоль/л) уровня кортизола наблюдалось у пациентов с быстро купирующимся воспалительным процессом в легких. У пациентов с более длительным течением пневмонии не было статистически значимого изменения уровня кортизола. Гипокортизолемия ниже 100 нмоль/л была связана с тяжелым течением заболеваний с клиническими проявлениями надпочечниковой недостаточности у этих пациентов [15]. У детей 3–6 лет в остром периоде рецидивирующего обструктивного бронхита, спровоцированном острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), отмечен низкий уровень кортизола по сравнению с условно здоровыми детьми и достоверное его снижение после терапии. Обнаружена корреляционная связь кортизола с иммунным ответом, указывающая на его участие в регуляции активности иммунокомпетентных клеток [21].

Обследованы часто болеющие (ЧБД) и эпизодически болеющие (ЭБД) ОРВИ дети, в том числе с поражением нижнего отдела респираторного тракта и пневмонией [5]. Проведена сравнительная оценка уровня кортизола у этих детей в период заболевания ОРВИ и после выздоровления. Установлено, что в остром периоде ОРВИ у ЧБД уровень кортизола был достоверно ниже по сравнению с показателями после выздоровления (297,17 ± 188,9 и 518,7 ± 125 нмоль/л соответственно). Также в этой группе детей выявлено параллельное снижение при ОРВИ IgA. У ЭБД уровень кортизола в эти периоды не имел достоверных отличий (361,3 ± 151 и 434,03 ± 102,8 нмоль/л) [5].

Установлены различные варианты реакции надпочечников на вирусную инфекцию у детей от 1 года до 10 лет с ОРВИ различной степени тяжести [12]. Значительное повышение кортизола в сыворотке крови в остром периоде (более 1600 нмоль/л) соответствовало среднетяжелой форме заболевания с кратковременной сильной интоксикацией, без развития осложнений; умеренное повышение (800–1600 нмоль/л у 37,1 % детей) отмечено при тяжелой форме ОРВИ с длительной сильной интоксикацией и частым развитием бактериальных осложнений. При показателях кортизола в сыворотке крови 300–800 нмоль/л ОРВИ протекало со слабовыраженной интоксикацией и без осложнений. Развитие бактериальных осложнений наблюдалось также при уровне кортизола менее 300 нмоль/л (31,4 %) [12]. Низкий уровень кортизола, по мнению авторов, является показателем развития стадии истощения при реакции на стресс, что провоцирует возникновение осложнений. Иные результаты получены при оценке связи значений кортизола с исходом внебольничной пневмонии: уровень кортизола в сыворотке крови при поступлении был значительно выше у умерших или попавших в отделение реанимации пациентов, по сравнению с выздоровевшими (360 мкг/л против 238 мкг/л) [43]. Сделан вывод, что повышенный уровень кортизола выступает биомаркером, прогнозирующим неблагоприятные исходы у пациентов с внебольничной пневмонией.

Проведен анализ связи показателей кортизола у пациентов с внебольничной пневмонией (бактериальной, вирусной и смешанной этиологии) с тяжестью состояния и смертностью в течение 30 дней [35]. Уровень кортизола в сыворотке крови у пациентов в критическом состоянии был выше, чем у больных в некритическом состоянии (медиана (*Me*) 972 нмоль/л против 598 нмоль/л) и увеличивался с усилением тяжести состояния. У невыживших пациентов по сравнению с выжившими уровень кортизола также был увеличен [*Me* 870 нмоль/л против 602 нмоль/л]. Установлено пороговое значение кортизола в сыворотке крови (795 нмоль/л), которое позволяет прогнозировать неблагоприятный исход внебольничной пневмонии [35].

ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ГЕПАТИТЫ

В России кишечные инфекции устойчиво занимают 2–3 место среди всех инфекционных заболеваний у детей, что обусловливает поиск новых подходов к диагностике и прогнозированию течения заболевания. При обследовании детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) (дизентерия, сальмонеллез, микст формы ОКИ) выявлено повышение кортизола в сыворотке крови по сравнению с контролем в остром периоде у всех обследованных групп детей (дизентерия — 819,1 нмоль/л, сальмонеллез — 816 нмоль/л, смешанная форма — 868 нмоль/л; группа контроля — 307,2 нмоль/л) [10]. С нарастанием тяжести заболевания уровень кортизола увеличивался во всех группах, при этом при смешанной инфекции повышение кортизола было менее значительным (946,2 нмоль/л) по сравнению с дизентерией (1159,1 нмоль/л) и сальмонеллезом (1092,1 нмоль/л) [10]. Такая гормональная реакция свидетельствует, по мнению авторов, об истощении функциональных резервов надпочечников и/или снижении чувствительности гормонсинтезирующих клеток к АКТГ из-за выраженной эндотоксинемии у пациентов с сочетанной инфекцией. При изучении патоморфологических изменений слизистой оболочки кишечника у детей до 1 года, умерших от различных ОКИ, отмечены высокие значения кортизола сыворотки крови (5487,62 ± 34,5 нмоль/л), а также IgE, при этом значения IgA и IgG не повышались и были ниже у детей 1–3 мес. по сравнению с новорожденными [16].

В ряде работ проведено исследование уровня кортизола в сыворотке крови при гепатитах различной этиологии и тяжести. В остром периоде гепатита А и В легкой степени тяжести у детей обнаружено, что средние значения кортизола в сыворотке крови были максимальными при гепатите А (796,35 нг/мл при норме 617,96 нг/мл), минимальными при гепатите В (604,38 нг/мл), сопровождаясь значительным увеличением уровня IgE (191,46 и 242,22 МЕ/мл соответственно) по сравнению с нормой (39,47 МЕ/мл) [8].

Другие данные указывают на различные варианты гиперкортизолемии у детей с вирусными гепатитами A, B, C, D. Установлено, что адекватная реакция стрессорных систем при гепатитах A, B, C, D сопровождается повышением кортизола в 3–4 раза в остром периоде (911,39 ± 84,12 нмоль/л у девочек и 896,26 ± 96,26 нмоль/л у мальчиков) [2]. В той же степени повышается и уровень АКТГ. При углубленном обследовании пациентов с гепатитом выявлены три профиля гиперкортизолемии, отличающиеся динамикой уровня кортизола, характером клинического течения и исходом заболевания, а также изменениями субпопуляционного состава лимфоцитов крови, вирусной нагрузкой, биохимическими критериями повреждения гепатоцитов. Значительные изменения иммунного статуса (тотальное снижение $CD3^+$ клеток, гиперактивация Т-киллеров, повышение В-лимфоцитов), снижение уровня кортизола на фоне прогрессирования заболевания указывают на истощение в ранние сроки гипофизарно-надпочечниковой системы, что может являться прогностическим признаком развития печеночной комы [2].

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Инфекционные заболевания центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты) часто связаны с тяжелыми осложнениями и высокой смертностью. Воспалительный процесс в центральной нервной системе может способствовать нарушению функционирования оси HPA. Установлено, что высокие концентрации кортизола, а также компоненты воспаления могут негативно повлиять на ткани головного мозга [7, 47]. С другой стороны, при генерализации воспалительного процесса может нарушаться функция надпочечников, которая приводит к неадекватному ответу на стимуляцию АКТГ, нарушению выработки кортизола.

Представлены данные по исследованию изменений уровня кортизола и АКТГ в сыворотке крови при менингитах в нескольких группах: энтеровирусный менингит, вирусный менингит неясной этиологии, гнойный менингит неясной этиологии, менингоэнцефалит неясной этиологии [13]. Во всех группах отмечено значительное повышение уровня кортизола в остром периоде (от 761,1 ± 75,0 нмоль/л при энтеровирусном менингите до 1594,4 ± 183,9 нмоль/л при гнойном

менингите) по сравнению с контрольной группой (342,3 ± 13,6 нмоль/л). При этом уровень АКТГ снижался, что является следствием воздействия патогена на гипофиз. Наиболее высокий уровень кортизола установлен при бактериальных менингитах (БГМ) по сравнению с вирусными. При этом кортизол при БГМ был достоверно выше при тяжелой форме, в отличие от среднетяжелой. В случае вирусных менингитов достоверных отличий не получено [13].

При обследовании пациентов с острыми БГМ различной этиологии установлено, что при пневмококковом менингите показатели кортизола в сыворотке крови не отличались от показателей в группе с менингококковым менингитом (377,4 и 326,5 нмоль/л соответственно), превышая показатели контрольной группы (162,9 нмоль/л) [9]. Ранее проведено исследование динамики уровня кортизола в группах детей с бактериальными и вирусными нейроинфекциями [1]. Максимальный уровень кортизола выявлен в остром периоде БГМ (2150,3 ± 191,2 нмоль/л) по сравнению с вирусным энцефалитом (931,6 ± 225,8 нмоль/л). Отмечены различия уровней кортизола у детей с неотложным и критическим состоянием в зависимости от нозологической формы и динамики заболевания [1]. Изучалась взаимосвязь оси НРА с маркерами воспаления и тяжестью заболевания у детей с менингококковой инфекцией [47]. Результаты показали различие уровня кортизола при тяжелом и крайне тяжелом течении генерализованной формы менингококковой инфекции: кортизол был самым высоким при менингококковом менингите, в том числе протекающем с септическим шоком, ниже — в группе с фульминантным менингококковым сепсисом [47]. Другие авторы достоверных различий уровня кортизола в сыворотке крови при БГМ средней и тяжелой степени тяжести не обнаружили (310,4 и 317,03 нмоль/л соответственно) [7].

Исследован уровень кортизола и АКТГ в зависимости от исхода заболевания у детей в септическом состоянии [34]. Установлено, что в случаях с летальным исходом показатели кортизола были более низкими (0,62 мкмоль/л), а значения АКТГ более высокими (1234 нг/л). У выживших пациентов отмечены более высокие значения кортизола (0,89 мкмоль/л) в сочетании с умеренно повышенным уровнем АКТГ (231 нг/л) [34]. К таким же выводам пришли и другие авторы. Установлено, что у детей, умерших от фульминантной менингококкемии, имело место более низкое значение соотношения кортизол/АКТГ по сравнению с выжившими [24]. Это подтверждают также следующие исследования: уровень кортизола у умерших детей был ниже (*Me* 654 нмоль/л), чем у выживших (*Me* 2184 нмоль/л) [29]. Показатели АКТГ у умерших детей были выше (*Me* 1271 нг/л), чем у выживших (85 нг/л). Среднее значение соотношения кортизол/АКТГ снижалось в зависимости от тяжести заболевания. Эти результаты свидетельствуют о нарушениях прямой и обратной связи в работе оси НРА при прогрессировании инфекционного процесса [29]. Показано, что на начальной стадии развития менингококковой инфекции у детей уровни АКТГ и кортизола были повышены, затем снижались [27]. Авторы предположили, что снижение кортизола в ходе развития инфекции может быть вторичным, поскольку высокие концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа и IL-1) могут блокировать стимулирующее действие кортикотропин-рилизинг-гормона на гипофиз и, следовательно, индуцированное АКТГ-высвобождение кортизола [27].

В ряде работ проведено исследование содержания кортизола в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при нейроинфекциях. Известно, что ЦСЖ имеет ограниченный контакт с кровью за счет барьерной структуры ЦНС, частью которого является гематоэнцефалический барьер [18]. Анализ литературных данных показал, что существует возможность транспорта гормонов периферических эндокринных желез, в том числе кортизола, в ликвор [31, 37]. Не исключено, что кортизол в ЦСЖ может подавлять процессы интратекального воспаления, улучшая исход бактериального менингита, при этом показано, что длительное воздействие высокого уровня кортизола оказывает нейротоксическое действие [19], что может влиять на функционирование оси НРА. Ряд исследований направлен на определение кортизола в ЦСЖ и изучение его динамики при нейроинфекциях.

Исследования выявили повышение в ЦСЖ уровня АКТГ, кортизола при БГМ различной степени тяжести [7]. При средней степени тяжести уровень кортизола в ЦСЖ составил 88,18 нмоль/л, тяжелой степени тяжести — 104,1 нмоль/л, при условном контроле — 64,75 нмоль/л). Отмечена зависимость уровня кортизола в ликворе как от тяжести состояния, так и от этиологии менингита [19]. Максимальные показатели кортизола в ликворе установлены при тяжелом течении БГМ с летальным исходом (менингококковый менингит — 121,6 нмоль/л, пневмококковый менингит — 118,7 нмоль/л). При вирусной инфекции уровень кортизола был ниже (при энтеровирусном менингите средней тяжести — 46,2 нмоль/л, при герпесвирусном менингите средней тяжести — 70,2 нмоль/л,

при тяжелом течении герпесвирусной инфекции — 61,1 нмоль/л). Установлена положительная корреляция кортизола в ЦСЖ и сыворотке крови при БГМ. Автор предложил использовать определение кортизола в качестве маркера для дифференцировки бактериального и асептического менингита [19].

Это подтверждают данные, в которых установлено, что показатели кортизола при БГМ выше, чем при асептическом менингите, при этом уровень кортизола в ЦСЖ коррелировал с кортизолом сыворотки крови [38]. Исследования показали, что при пневмококковом менингите в ликворе фиксируются более высокие значения кортизола, чем при менингококковом (318 и 171 нмоль/л соответственно) [26]. В сыворотке крови таких значительных различий не наблюдалось (1145 и 1058 нмоль/л при пневмококковом и менингококковом менингите соответственно).

Проведено сравнение показателей кортизола в сыворотке крови и ЦСЖ у взрослых пациентов с менингитами. Концентрации кортизола в сыворотке и ликворе пациентов с БГМ коррелировали между собой и значительно превышали показатели у пациентов с асептическим менингитом ($p < 0{,}001$) [32]. Сделано предположение, что значение кортизола в ликворе 46,1 нмоль/л является оптимальным пороговым для дифференциальной диагностики менингитов.

Сравнительный анализ уровня кортизола в ЦСЖ у взрослых пациентов при туберкулезном и асептическом (вирусном) менингите [36] показал, что кортизол при туберкулезном менингите значительно выше по сравнению с асептическим ($8{,}82 \pm 0{,}67$ и $3{,}47 \pm 0{,}96$ мкг/дл) и группой контроля ($1{,}05 \pm 0{,}36$ мкг/дл). По мнению авторов, кортизол может быть использован в качестве диагностического маркера при туберкулезном менингите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные современной научной литературы свидетельствуют, что уровень кортизола в биологических жидкостях при инфекционных заболеваниях зависит от многих факторов [27, 32, 37, 38, 47]. Отмечается значительный разброс показателей уровня кортизола в сыворотке крови, однако в большинстве работ указывается на взаимосвязь его уровня с клинической картиной и исходом заболевания. При нейроинфекциях перспективно исследование уровня кортизола в ЦСЖ, указывающее на его прямую зависимость от тяжести состояния и этиологии заболевания. Установлены множественные корреляционные связи кортизола с маркерами повреждения ГЭБ, нейроспецифическими белками, с экспрессией нейропротективных факторов, показателями метаболизма [20]. Данные литературы указывают на перспективность изучения нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, рецепторного аппарата клеток-мишеней, а также взаимосвязей кортизола с иммунной системой при инфекционных заболеваниях с целью выявления новых критериев для диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, коррекции терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Макаренкова Е.В., и др. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей // Педиатр. 2020. Т. 11, № 4. С. 21–28. DOI: 10.17816/PED11421-28
2. Баликин В.Ф. Клинико-прогностическое значение профилей гормонального и иммунного статусов при вирусных гепатитах у детей // Детские инфекции. 2003. № . 1. С. 20–23.
3. Гайтон А.К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология / под ред. В.И. Кобрина. Москва: Логосфера, 2008. 1296 с.
4. Говорова Л.В., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., и др. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы // Журнал Инфектологии. 2014. Т. 6, № 2. С. 25–31.
5. Голюченко О.А., Осочук С.С. Некоторые особенности эндокринной, иммунной, липидтранспортной систем часто болеющих детей при острых респираторных инфекциях // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 4. С. 54–57.
6. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике: учебное пособие. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, 2006. 77 с.

7. Зоц Я.В. Диагностическое значение определения состояния гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной системы у больных острыми бактериальными менингитами, осложненными отеком головного мозга // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2019. № 26–2. С. 43–48.
8. Калагина Л.С. Павлов Ч.С. Фомин Ю.А. Серологические тесты функциональной активности органов пищеварительной системы (гастрин, пепсиноген-I, трипсин), общий IgE и кортизол сыворотки крови у детей, больных гепатитами А и В // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 6. С. 43–46.
9. Козько В.Н., Зоц Я.В., Соломенник А.О., и др. Состояние гормонального профиля в сыворотке крови у больных с острыми бактериальными менингитами // Медицинские новости. 2018. № 11. С. 87–90.
10. Котлярова С.И., Грицай И.В. Нейроэндокринная адаптация и иммуннологическая защита при дизентерии и сальмонелезе и их ассоциированной форме // Детские инфекции. 2004. № 4. С. 14–17.
11. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // Амурский медицинский журнал. 2014. Т. 5, № 1. С. 10–29.
12. Малюгина Т.Н., Малинина Н.В., Аверьянов А.П. Уровень кортизола как маркер адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. Т. 14, № 4. С. 646–650.
13. Малюгина Т.Н., Захарова И.С. Изучение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 4. С. 50–57. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57
14. Меркулов В.М., Меркулова Т.И., Бондарь Н.П. Механизмы формирования глюкокортикоидной резистентности в структурах головного мозга при стресс-индуцированных психопатологиях обзор // Биохимия. 2017. Т. 82, № 3. С. 494–510.
15. Рябова Т.М., Лысенко И.М. Характеристика гормонального статуса детей грудного возраста с острыми пневмониями и бронхитами // Охрана материнства и детства. 2010. № 2. С. 28–31.
16. Саидов А.А. Патоморфологические изменения и иммунологические показатели при острой кишечной инфекции у новорожденных детей до года // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. Т. 3, № 2. С. 71–74.
17. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Иммунология. 2017. Т. 38, № 1. С. 49–59. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
18. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Иващенко И.А., Кривошеенко Е.М. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. Т. 56, № 6. С. 88–97.
19. Сохань А.В. Уровень кортизола в спинномозговой жидкости пациентов с острыми менингитами различной этиологии // Актуальные проблемы современной медицины. 2015. Т. 15, № 4. С. 117–119.
20. Сохань А.В., Козько В.Н., Бурма Я.И., и др. Влияние нарушения функции гематоэнцефалического барьера, метаболических и эндокринных расстройств на поражение клеток ЦНС при острых бактериальных менингитах и менингоэнцефалитах у взрослых // Znanstvena misel journal. 2018. № 10–1. С. 32–37.
21. Ширшев С.В., Лопатина В.А. Изменения некоторых показателей иммунного статуса и уровня кортизола при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей. Иммуннокоррекция полиоксидонием // Медицинская иммунология. 2003. Т. 5, № 5–6. С. 555–562.
22. Эндокринология / под ред. Н.Лавина. Москва: Практика, 1999. 1128 с.
23. Alder M.N., Opoka A.M., Wong H.R. The glucocorticoid receptor and cortisol levels in pediatric septic shock // Crit Care. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 244. DOI: 10.1186/s13054-018-2177-8
24. Aneja R., Carcillo J.A. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? // Arch Dis Child. 2007. Vol. 92, No. 2. P. 165–169. DOI: 10.1136/adc.2005.088450
25. Bae Y.J., Kratzsch J. Corticosteroid-binding globulin: modulating mechanisms of bioavailability of cortisol and its clinical implications // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol. 29, No. 5. P. 761–772. DOI: 10.1016/j.beem.2015.09.001
26. Beran O., Dzupova O., Holub M. Cortisol kinetics in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis // J Clin Neurosci. 2011. Vol. 18, No. 7. P. 1001–1002. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.12.020
27. Bone M., Diver M., Selby A., et al. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease // Pediatrics. 2002. Vol. 110, No. 3. P. 563–569. DOI: 10.1542/peds.110.3.563
28. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids // Nat Rev Immunol. 2017. Vol. 17, No. 4. P. 233–247.DOI: 10.1038/nri.2017.1
29. De Kleijn E.D., Joosten K.F., Van Rijn B., et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease // Pediatr Infect Dis J. 2002. Vol. 21, No. 4. P. 330–336. DOI: 10.1097/00006454-200204000-00013

30. Goecke I.A., Alvarez C., Henríquez J., et al. Methotrexate regulates the expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in normal human peripheral mononuclear cells and human lymphocyte cell lines *in vitro* // Mol Immunol. 2007. Vol. 44, No. 8. P. 2115–2123. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.07.303
31. Hladky S.B., Barrand M.A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles // Fluids Barriers CNS. 2016. Vol. 13. No. 1. ID19. DOI: 10.1186/s12987-016-0040-3
32. Holub M., Beran O., Dzupová O., et al. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis // Crit Care. 2007. Vol. 11, No. 2. ID R41. DOI: 10.1186/cc5729
33. Jenniskens M., Weckx R., Dufour T., et al. The Hepatic Glucocorticoid Receptor Is Crucial for Cortisol Homeostasis and Sepsis Survival in Humans and Male Mice // Endocrinology. 2018. Vol. 159, No. 7. P. 2790–2802. DOI: 10.1210/en.2018-00344
34. Joosten K.F., de Kleijn E.D., Westerterp M., et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors // J Clin Endocrinol Metab. 2000. Vol. 85, No. 10. P. 3746–3753. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6901
35. Kolditz M., Höffken G., Martus P., et al., CAPNETZ study group. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study // BMC Infect Dis. 2012. Vol. 12. ID90. DOI: 10.1186/1471-2334-12-90
36. Mahale R.R., Mehta A., Uchil S. Estimation of cerebrospinal fluid cortisol level in tuberculous meningitis // J Neurosci Rural Pract. 2015. Vol. 6, No. 4. P. 541–544. DOI: 10.4103/0976-3147.165421
37. Mason B.L., Pariante C.M., Jamel S., Thomas S.A. Central nervous system (CNS) delivery of glucocorticoids is fine-tuned by saturable transporters at the blood-CNS barriers and nonbarrier regions // Endocrinology. 2010. Vol. 151, No. 11. P. 5294–5305. DOI: 10.1210/en.2010-0554
38. Mehta A., Mahale R.R., Sudhir U., et al. Utility of cerebrospinal fluid cortisol level in acute bacterial meningitis // Ann Indian Acad Neurol. 2015. Vol. 18, No. 2. P. 210–214. DOI: 10.4103/0972-2327.150626
39. Melcangi R.C., Garcia-Segura L.M., Mensah-Nyagan A.G. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives // Cell Mol Life Sci. 2008. Vol. 65, No. 5. P. 777–797. DOI: 10.1007/s00018-007-7403-5
40. Molijn G.J., Koper J.W., van Uffelen C.J., et al. Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock // Clin Endocrinol (Oxf). 1995. Vol. 43, No. 2. P. 197–203. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01915.x
41. Noti M., Corazza N., Mueller C., et al. TNF suppresses acute intestinal inflammation by inducing local glucocorticoid synthesis // J Exp Med. 2010. Vol. 207, No. 5. P. 1057–1066. DOI: 10.1084/jem.20090849
42. Qiao S., Okret S., Jondal M. Thymocyte-synthesized glucocorticoids play a role in thymocyte homeostasis and are down-regulated by adrenocorticotropic hormone // Endocrinology. 2009. Vol. 150, No. 9. P. 4163–4169. DOI: 10.1210/en.2009-0195
43. Remmelts H.H., Meijvis S.C., Kovaleva A., et al. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: the influence of dexamethasone // Respir Med. 2012. Vol. 106, No. 6. P. 905–908. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.008
44. Stearns-Kurosawa D.J., Osuchowski M.F., Valentine C., et al. The pathogenesis of sepsis // Annu Rev Pathol. 2011. Vol. 6. P. 19–48. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130327
45. Talabér G., Jondal M., Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis // Mol Cell Endocrinol. 2013. Vol. 380, No. 1–2. P. 89–98. DOI: 10.1016/j.mce.2013.05.007
46. Van Bogaert T., Vandevyver S., Dejager L., et al. Tumor necrosis factor inhibits glucocorticoid receptor function in mice: a strong signal toward lethal shock // J Biol Chem. 2011. Vol. 286, No. 30. P. 26555–26567. DOI: 10.1074/jbc.M110.212365
47. van Woensel J.B., Biezeveld M.H., Alders A.M., et al. Adrenocorticotropic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease // J Infect Dis. 2001. Vol. 184, No. 12. P. 1532–1537. DOI: 10.1086/324673
48. Vassiliou A.G., Floros G., Jahaj E., et al. Decreased glucocorticoid receptor expression during critical illness // Eur J Clin Invest. 2019. Vol. 49, No. 4. ID e13073. DOI: 10.1111/eci.13073
49. Xie Y., Tolmeijer S., Oskam J.M., et al. Glucocorticoids inhibit macrophage differentiation towards a pro-inflammatory phenotype upon wounding without affecting their migration // Dis Model Mech. 2019. Vol. 12, No. 5. ID dmm037887. DOI: 10.1242/dmm.037887

REFERENCES

1. Alekseeva LA, Bessonova TV, Makarenkova EV, et al. Cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in case of bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):21–28. (In Russ) DOI: 10.17816/PED11421-28
2. Balikin VF. Kliniko-prognosticheskoe znachenie profilei gormonal'nogo i immunnogo statusov pri virusnykh gepatitakh u detei. *Children infections*. 2003;(1): 20–23. (In Russ.)

3. Gaiton AK, Kholl DzhEh. *Meditsinskaya fiziologiya*. Kobrin VI, editor. Moscow: Logosfera, 2008. 1296 p. (In Russ.)
4. Govorova LV, Alekseyeva LA, Vilnits AA, et al. Influence of cortisol and somatotropic hormone on oxidative stress development in children with critical conditions of neuroinfectious diseases. *Journal Infectology*. 2014;6(2):25–31. (In Russ.)
5. Golyuchenko OA, Asachuk SS. Some features of sickly children endocrine, immune, lipid transport systems during acute respiratory infections. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2015;(4):54–57. (In Russ.)
6. Dorovskikh VA, Batalova TA, Sergievich AA, Urazova GE. *Glyukokortikoidy: ot teorii k praktike: uchebnoe posobie*. Blagoveshchensk: Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya aka-demiya federal'nogo agentstva po zdravookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu RF, 2006. 77 p. (In Russ.)
7. Zots YaV. Diagnostic value of determination the state of the pituitary-adrenal and pituitary-thyroid system in patients with acute bacterial meningitis complicated by brain edema. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019;(26–2):43–48. (In Russ.)
8. Kalagina LS, Pavlov ChS, Fomina YuA. Serological tests of functional activity of the digestive system (gastrin, pepsinogen-I, trypsin), general IGE and serum cortisol levels in children with hepatitis A and B. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2013;(6):43–46. (In Russ.)
9. Koz'ko VN, Zots YaV, Solomennik AO, et al. Sostoyanie gormonal'nogo profilya v syvorotke krovi u bol'nykh s ostrymi bakterial'nymi meningitami. *Meditsinskie novosti*. 2018;(11):87–90. (In Russ.)
10. Kotlyarova SI, Gritsai IV. Neiroehndokrinnaya adaptatsiya i immunnologicheskaya zashchita pri dizenterii i sal'moneleze i ikh assotsiirovannoi forme. *Children Infections*. 2004;(4):14–17. (In Russ.)
11. Landyshev YuS. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. 2014;(1):10–29. (In Russ.)
12. Malyugina TN, Malinina NV, Averyanov AP. Cortisol level as a marker of adaptation processes in children with acute respiratory viral infections. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):646–650. (In Russ.)
13. Malyugina TN, Zaharova IS. Adrenocorticotropin hormone and cortisol dynamic variation in case of children's neuroinfections. *Journal Infectology*. 2016;8(4):50–57. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57
14. Merkulov VM, Merkulova TI, Bondar NP. Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(3):494–510. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006297917030142
15. Ryabova TM, Lysenko IM. Kharakteristika gormonal'nogo statusa detei grudnogo vozrasta s ostrymi pnevmoniyami i bronkhitami. *Maternal and child health*. 2010;(2):28–31. (In Russ.)
16. Saidov AA. Patomorfologic changes and immunological indicators at sharp intestinal infection at newborn children till one year. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2017;3(2):71–74. (In Russ.)
17. Samotrueva MA, Yasenyavskaya AL, Tsibizova AA, et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunologiya*. 2017;38(1):49–59. (In Russ.) DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
18. Skripchenko NV, Alekseyeva LA, Ivashchenko IA, Krivosheyenko EM. Cerebrospinal fluid and prospects for its study. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(6):88–97. (In Russ.)
19. Sokhan AV. Uroven' kortizola v spinnomozgovoi zhidkosti patsientov s ostrymi meningitami razlichnoi ehtiologii. *Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny*. 2015;15(4):117–119. (In Russ.)
20. Sokhan AV, Kozko VN, Burma YaI, et al. Effect of dysfunction of the blood-brain barrier, metabolic and endocrine disorders on the damage of the CNS cells in acute bacterial meningitis and meningoencephalitis in adults. *Znanstvena misel journal*. 2018;(10–1):32–37. (In Russ.)
21. Shirshev SV, Lopatina VA. Changes in the parameters of immune status and cortisol level in children with recurrent obstructive bronchitis. Immune correction with polyoxidonium. *Meditsinskaya immunologiya*. 2003;5(5–6):555–562. (In Russ.)
22. Lavin N, editor. *Ehndokrinologiya*. Moscow: Praktika, 1999. 1128 p. (In Russ)
23. Alder MN, Opoka AM, Wong HR. The glucocorticoid receptor and cortisol levels in pediatric septic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):244. DOI: 10.1186/s13054-018-2177-8
24. Aneja R, Carcillo JA. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child*. 2007;92(2):165–169. DOI: 10.1136/adc.2005.088450
25. Bae YJ, Kratzsch J. Corticosteroid-binding globulin: modulating mechanisms of bioavailability of cortisol and its clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):761–772. DOI: 10.1016/j.beem.2015.09.001
26. Beran O, Dzupova O, Holub M. Cortisol kinetics in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis. *J Clin Neurosci*. 2011;18(7):1001–1002. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.12.020
27. Bone M, Diver M, Selby A, et al. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics*. 2002;110(3):563–569. DOI: 10.1542/peds.110.3.563
28. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1

29. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(4):330–336. DOI: 10.1097/00006454-200204000-00013
30. Goecke IA, Alvarez C, Henríquez J, et al. Methotrexate regulates the expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in normal human peripheral mononuclear cells and human lymphocyte cell lines *in vitro*. *Mol Immunol*. 2007;44(8):2115–2123. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.07.303
31. Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers CNS*. 2016;13(1):19. DOI: 10.1186/s12987-016-0040-3
32. Holub M, Beran O, Dzupová O, et al. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis. *Crit Care*. 2007;11(2):R41. DOI: 10.1186/cc5729
33. Jenniskens M, Weckx R, Dufour T, et al. The Hepatic Glucocorticoid Receptor Is Crucial for Cortisol Homeostasis and Sepsis Survival in Humans and Male Mice. *Endocrinology*. 2018;159(7):2790–2802. DOI: 10.1210/en.2018-00344
34. Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10): 3746–3753. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6901
35. Kolditz M, Höffken G, Martus P, et al, CAPNETZ study group. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:90. DOI: 10.1186/1471-2334-12-90
36. Mahale RR, Mehta A, Uchil S. Estimation of cerebrospinal fluid cortisol level in tuberculous meningitis. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(4):541–544. DOI: 10.4103/0976-3147.165421
37. Mason BL, Pariante CM, Jamel S, Thomas SA. Central nervous system (CNS) delivery of glucocorticoids is fine-tuned by saturable transporters at the blood-CNS barriers and nonbarrier regions. *Endocrinology*. 2010;151(11): 5294–5305. DOI: 10.1210/en.2010-0554
38. Mehta A, Mahale RR, Sudhir U, et al. Utility of cerebrospinal fluid cortisol level in acute bacterial meningitis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(2):210–214. DOI: 10.4103/0972-2327.150626
39. Melcangi RC, Garcia-Segura LM, Mensah-Nyagan AG. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(5):777–797. DOI: 10.1007/s00018-007-7403-5
40. Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJ, et al. Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(2):197–203. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01915.x
41. Noti M, Corazza N, Mueller C, et al. TNF suppresses acute intestinal inflammation by inducing local glucocorticoid synthesis. *J Exp Med*. 2010;207(5): 1057–1066. DOI: 10.1084/jem.20090849
42. Qiao S, Okret S, Jondal M. Thymocyte-synthesized glucocorticoids play a role in thymocyte homeostasis and are down-regulated by adrenocorticotropic hormone. *Endocrinology*. 2009;150(9):4163–4169. DOI: 10.1210/en.2009-0195
43. Remmelts HH, Meijvis SC, Kovaleva A, et al. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: the influence of dexamethasone. *Respir Med*. 2012;106(6):905–908. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.008
44. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6: 19–48. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130327
45. Talabér G, Jondal M, Okret S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380(1–2): 89–98. DOI: 10.1016/j.mce.2013.05.007
46. Van Bogaert T, Vandevyver S, Dejager L, et al. Tumor necrosis factor inhibits glucocorticoid receptor function in mice: a strong signal toward lethal shock. *J Biol Chem*. 2011;29:286(30):26555–26567. DOI: 10.1074/jbc.M110.212365
47. van Woensel JB, Biezeveld MH, Alders AM, et al. Adrenocorticotropic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease. *J Infect Dis*. 2001;184(12):1532–1537. DOI: 10.1086/324673
48. Vassiliou AG, Floros G, Jahaj E, et al. Decreased glucocorticoid receptor expression during critical illness. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(4): e13073. DOI: 10.1111/eci.13073
49. Xie Y, Tolmeijer S, Oskam JM, et al. Glucocorticoids inhibit macrophage differentiation towards a pro-inflammatory phenotype upon wounding without affecting their migration. *Dis Model Mech*. 2019;12(5): dmm037887. DOI: 10.1242/dmm.037887

◆ Информация об авторах

Лидия Аркадьевна Алексеева — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательский отдел клинической лабораторной диагностики. ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kldidi@mail.ru

◆ Information about the authors

Lidia A. Alekseeva — PhD, Leading Scientist, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kldidi@mail.ru

◆ Информация об авторах

Елена Владимировна Макаренкова — младший научный сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ele7227@yandex.ru

Наталья Викторовна Скрипченко — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; заведующая кафедрой инфекционных болезней факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: snv@niidi.ru

Татьяна Валерьевна Бессонова — научный сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bioximiya@mail.ru

Антон Анатольевич Жирков — младший научн. сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Нина Евгеньевна Монахова — научный сотрудник НИО клинической лабораторной диагностики. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: immidi@yandex.ru

◆ Information about the authors

Elena V. Makarenkova — Junior Research Associate, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ele7227@yandex.ru

Natalia V. Skripchenko — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Science, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases of Postgraduate and Continuing Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: snv@niidi.ru

Tatiana V. Bessonova — Research Associate, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bioximiya@mail.ru

Anton A. Zhirkov — Junior Research Associate, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Nina E. Monakhova — Research Associate, Research Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: immidi@yandex.ru

Вышла книга

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Состояние и перспективы

3-е издание, переработанное и дополненное

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



Владислав Сергеевич Баранов — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта». Главный специалист по медицинской генетике МЗ РФ по СЗФО и Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга.

Татьяна Эдуардовна Иващенко — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

Татьяна Константиновна Кащеева — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

Татьяна Владимировна Кузнецова — доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

В монографии обобщены итоги многолетней работы коллектива лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» по разработке и внедрению в Санкт-Петербурге и России новых методов, технологий и алгоритмов пренатальной (дородовой) диагностики — самого эффективного направления медицинской генетики, широко используемого в мире с целью профилактики наследственных (генных и хромосомных) болезней и врожденных пороков развития.

Книга предназначена врачам — акушерам-гинекологам, врачам-генетикам, врачам ультразвуковой диагностики, специалистам всех направлений службы пренатальной диагностики, по медицине плода, а также специалистам по лабораторной генетике (цитогенетикам, молекулярным биологам, биохимикам, биоинформатикам). Издание может представлять интерес для организаторов здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка, врачей клиник вспомогательных репродуктивных технологий. Она может служить учебным пособием студентам медицинских вузов, биологических и медицинских факультетов университетов, изучающих основы нормального и патологического эмбриогенеза человека, этиологии, патогенеза и профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12571-78

КАК ЗАПОДОЗРИТЬ У РЕБЕНКА ТУЛЯРЕМИЮ ВНЕ ЭНДЕМИЧНЫХ ОЧАГОВ

© В.Н. Тимченко [1], Е.В. Баракина [1], Т.М. Чернова [1], О.В. Булина [1], О.О. Федючек [2], Л.М. Починяева [3], М.Ю. Кощавцева [4], Н.В. Шведовченко [4]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Детская поликлиника № 30, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Детская городская больница № 22, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Чернова Т.М., Булина О.В., Федючек О.О., Починяева Л.М., Кощавцева М.Ю., Шведовченко Н.В. Как заподозрить у ребенка туляремию вне эндемичных очагов // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 71–78. https://doi.org/10.17816/PED12571-78

Поступила: 10.08.2021 Одобрена: 21.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

Туляремия — острое зоонозное природно-очаговое заболевание, вызванное *Francisella tularensis*, с разнообразными механизмами передачи возбудителя. Человек заражается различными путями, преимущественно через укусы насекомых (комары, клещи), при прямом контакте с зараженными животными, а также ингаляционно. Заболевание характеризуется высокой лихорадкой, интоксикацией, воспалительным изменениями в области входных ворот, регионарным лимфаденитом. Заподозрить туляремию в ранние сроки зачастую сложно из-за отсутствия специфичности клинических проявлений (лихорадка, интоксикация, регионарный лимфаденит). Даже в эндемичных регионах в большинстве случаев диагностируют острую респираторно-вирусную инфекцию, лимфаденит, лихорадку неясного генеза, что приводит к позднему началу этиотропного лечения. Представлен клинический случай туляремии у 13-летнего ребенка, которому в ранние сроки заболевания поставлен ошибочный диагноз. Только тщательный сбор эпидемиологического анамнеза (пребывание на эндемичной территории, укус комара), а также грамотная оценка клинических и лабораторных данных позволили на 18-й день болезни включить туляремию в круг дифференциального диагноза и подтвердить обнаружением высочайших титров противотуляремийных антител в сыворотке крови. Таким образом, на фоне низкой заболеваемости, особенно в детском возрасте, отсутствует настороженность среди врачей всех специальностей, что приводит к поздней диагностике и, как следствие, поздно начатому специфическому лечению. Всем детям с длительной лихорадкой при наличии лимфаденита неясного генеза, пребывавшим на неблагополучной по туляремии территории, необходимо проводить специфическое обследование для выявления легких и стертых форм заболевания.

Ключевые слова: туляремия; дети; лимфаденит; диагностика.

HOW TO SUSPECT TULAREMIA IN A CHILD OUTSIDE THE ENDEMIC FOCUS

© Vladimir N. Timchenko [1], Elena V. Barakina [1], Tatyana M. Chernova [1], Oksana V. Bulina [1], Olga O. Fedjuchek [2], Lyubov M. Pochinjaeva [3], Marina Yu. Koshchavtseva [4], Natalya V. Shvedovchenko [4]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Children's Polyclinic No. 30, Saint Petersburg, Russia;
[3] Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov, Saint Petersburg, Russia;
[4] Children's City Clinical Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia

For citation: Timchenko VN, Barakina EV, Chernova TM, Bulina OV, Fedjuchek OO, Pochinjaeva LM, Koshchavtseva MYu, Shvedovchenko NV. How to suspect tularemia in a child outside the endemic focus. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(5):71-78. https://doi.org/10.17816/PED12571-78

Received: 10.08.2021 Revised: 21.09.2021 Accepted: 27.10.2021

Tularemia is an acute zoonotic natural focal disease caused by *Francisella tularensis*, with a variety of pathogen transmission mechanisms. A person becomes infected in various ways, mainly through insect bites (mosquitoes, ticks), through direct contact with infected animals, and also by inhalation. The disease is characterized by high fever, intoxi-

cation, inflammatory changes in the area of the entrance gate, regional lymphadenitis. It is often difficult to suspect tularemia in the early stages due to the lack of specificity of clinical manifestations (fever, intoxication, regional lymphadenitis). Even in endemic regions, in most cases, acute respiratory viral infection, lymphadenitis, fever of unknown origin are diagnosed, which leads to a late start of etiotropic treatment. There is a clinical case of tularemia in a 13-year-old child who was misdiagnosed in the early stages of the disease. And only a careful collection of an epidemiological history (stay in an endemic area, a mosquito bite), as well as a competent assessment of clinical and laboratory data, allowed tularemia to be included in the differential diagnosis on the 18th day of the disease and confirmed by the detection of the highest titers of anti-tularemia antibodies in blood serum. Thus, against the background of low morbidity, especially in childhood, there is no alertness among doctors of all specialties, which leads to late diagnosis and, as a consequence, late started specific treatment. All children with prolonged fever in the presence of lymphadenitis of unknown genesis, who have been in a territory unfavorable for tularemia, need to undergo a specific examination to identify mild and erased forms of the disease.

Keywords: tularemia; children; lymphadenitis; diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Туляремия — острое зоонозное природно-очаговое заболевание, вызванное *Francisella tularensis*, с разнообразными механизмами передачи возбудителя. В мире наибольшее количество случаев заболевания регистрируется в Северной Америке (США), Европе (Швеция, Финляндия), Азии (Турция) [8, 12, 13, 15]. В Российской Федерации наиболее активные природные очаги туляремии расположены в Центрально-Европейской части, Северо-Западном регионе и Западной Сибири. В эпидемический процесс в основном вовлекается сельское население, проживающее на территориях этих очагов. Однако крупная вспышка наблюдалась в августе–сентябре 2013 г. в г. Ханты-Мансийск, охватившая 1005 чел., в том числе 157 детей [3]. В последние годы инфекция регистрируется на спорадическом уровне со средним многолетним показателем заболеваемости 0,07. Более того, наметилась позитивная тенденция по числу заболевших, что является следствием эффективных профилактических мероприятий (в основном, иммунизации) в регионах с проявлениями эпизоотий у животных [4]. Санкт-Петербург не относится к эндемичным территориям по туляремии. Тем не менее, по данным территориального управления Роспотребнадзора, ежегодно регистрируется от 5 до 13 завозных случаев, в том числе у детей.

Человек заражается различными путями, преимущественно через укусы насекомых, при прямом контакте с инфицированными зараженными животными, а также ингаляционно. Инкубационный период составляет от нескольких часов до 21 суток, однако большинство инфицированных заболевают в течение 3–5 дней [1]. Заподозрить туляремию в ранние сроки сложно из-за отсутствия специфичности клинических проявлений (лихорадка, интоксикация, регионарный лимфаденит) [9]. Даже в эндемичных регионах в большинстве случаев диагностируют острую респираторную вирусную инфекцию, лимфаденит, лихорадку неясного генеза [5], что приводит к позднему началу этиотропного лечения.

Лимфаденопатия у детей становится одной из частых причин обращения к врачам различных специальностей (педиатр, инфекционист, хирург, онколог, гематолог и др.). Согласно литературным данным, в 75 % случаев отмечаются локализованные (шейные, паховые, подмышечные, надключичные) и в 25 % — генерализованные поражения лимфоузлов [2]. Лимфатические узлы являются частью иммунной системы организма и вовлекаются в патологический процесс при многих инфекционных, аутоиммунных, метаболических и злокачественных заболеваниях. Поэтому для постановки диагноза необходимы подробное изучение анамнеза и тщательное клиническое обследование пациента.

Одним из важных аспектов, который необходимо учитывать при диагностике, — это течение заболевания. Большинство случаев острой лимфаденопатии, которая проходит через 2 нед., имеют инфекционное происхождение, тогда как длительное увеличение лимфатических узлов может быть вызвано неопластическими (лимфомы, лейкоз, солидные опухоли), иммунными (гранулематозы, ревматические и лимфопролиферативные заболевания, лимфогистеоцитоз и др.) или метаболическими (болезни обмена веществ и др.) нарушениями [14].

Среди наиболее частых причин увеличения периферических лимфоузлов у детей выделяют инфекции. Генерализованная лимфаденопатия чаще связана с вирусной этиологией (цитомегаловирусная, Эпштейна – Барр вирусная, ВГЧ6-, адено-, энтеро-, ВИЧ-, парвовирусная В19 инфекции и др.). Кроме того, полиаденопатия наблюдается при иерсиниозах, микоплазмозах, хламидиозах, бруцеллезе, туберкулезе, токсоплазмозе, токсокарозе и др. Увеличение лимфоузлов часто сочетается с гепатоспленомегалией. Локализованная лимфаденопатия, как правило, вызвана бактериаль-

ной инфекцией. Двустороннее вовлечение шейных лимфоузлов характерно для дифтерии, стрептококковой инфекции группы А (например, при тонзиллите), одностороннее поражение встречается при инфекциях полости рта, носа, придаточных пазух, вызванных анаэробной и грамотрицательной флорой [11]. Особую настороженность у врача должно вызывать одностороннее увеличение подмышечных, паховых, кубитальных или подколенных лимфоузлов, что характерно для фелиноза, клещевого боррелиоза, туляремии. В типичных случаях на коже в месте внедрения инфекции возникает первичный аффект, откуда по лимфатическим путям возбудитель проникает в региональные лимфатические узлы, вызывая в них воспаление (регионарный лимфаденит). При проведении дифференциальной диагностики может помочь подробная информация о поездках в эндемичные регионы, контактах ребенка с животными (кошками, зайцами, дикими кроликами, грызунами) и укусах насекомыми (клещами, комарами, слепнями и др.). Однако возможен регионарный лимфаденит без признаков местного поражения [гландулярная (бубонная) форма туляремии, безэритемная форма клещевого боррелиоза] [1, 7], что крайне затрудняет клиническую диагностику вне эндемичных очагов из-за отсутствия у врачей настороженности в отношении этих инфекций.

В связи с этим приводим случай течения гландулярной формы туляремии у ребенка.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик, 13 лет, заболел остро 15.08.2020 с повышением температуры тела до 38,5 °С, жаловался на слабость. В последующие два дня отмечались подъемы температуры до 39,5 °С, вялость, слабость, насморк. Получал симптоматическое лечение, к врачу не обращались. 18.08.2020 (4-й день болезни) в связи с контактом по COVID-19 госпитализирован в инфекционное отделение детской городской клинической больницы г. Санкт-Петербурга.

В стационаре состояние расценено как средней степени тяжести, температура продолжала доходить до 39,0 °С, отмечались симптомы интоксикации (вялость, снижение аппетита). При осмотре кожа обычной окраски, сыпи нет. Из носа серозное отделяемое. Слизистая оболочка ротоглотки ярко гиперемирована, нёбные миндалины I степени, гнойного выпота в лакунах и налетов нет. Паховые лимфоузлы с обеих сторон увеличены до 1,5 см в диаметре, эластичные, безболезненные. Остальные группы периферических лимфоузлов не увеличены. Аускультативно в легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипы отсутствовали. Частота дыхания 20 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений 90 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не пальпировались. Стул оформленный. Мочеиспускание не нарушено, моча светлая. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные.

При лабораторном обследовании от 18.08.2020 в клиническом анализе крови отмечались незначительное увеличение палочкоядерных нейтрофилов до 8 %, ускоренная СОЭ до 25 мм/ч (табл. 1), биохимические показатели оставались в пределах нормы, в общем анализе мочи патологии не выявлено. При исследовании отделяемого из носоглотки генетического материала возбудителей респираторных инфекций, в том числе РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (двукратно с интервалом 48 ч), не обнаружено. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки патологических изменений в легких не выявлено.

По клинико-лабораторным данным был выставлен диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ), острый ринофарингит, среднетяжелая форма; динамическое наблюдение при подозрении на COVID-19 (предположительный контакт от 17.08.2020). Проводилась комплексная терапия: противовирусная (умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки внутрь 5 дней, интерферон-α2b по 1000 МЕ в каждый носовой ход 5 раз в сутки 5 дней) и симптоматическая (ксилометазолина гидрохлорид 0,1 % по 1 дозе в каждый носовой ход 3 раза в сутки 5 дней). Учитывая изменения в клиническом анализе крови получал цефтриаксон по 1,0 г 2 раза в сутки внутривенно курсом 5 дней.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, нормализовалась температура тела, купировался катаральный синдром. Однако сохранялось увеличение паховых лимфоузлов. Выписан на 10-й день болезни с клиническим выздоровлением от ОРВИ с соблюдением режима самоизоляции до окончания карантина (до 31.08.2020) под наблюдение участкового педиатра.

Через 2 дня после выписки (12-й день болезни) температура тела вновь повысилась до 37,4 °С, появилась болезненность пахового лимфоузла слева. Родители мальчика к врачу не обращались, самостоятельно назначили ибупрофен в дозе 200 мг 1 раз в сутки. Далее в течение недели продолжал субфебрильно лихорадить, отмечались слабость, отсутствие аппетита, сохранялось увеличение паховых лимфоузлов.

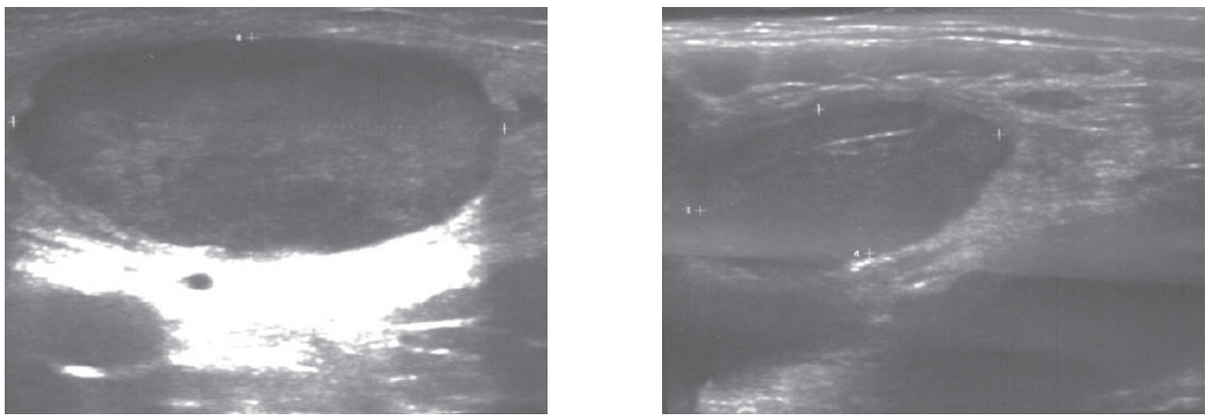
По окончании карантина по COVID-19 на 18-й день болезни (01.09.2020) обратились к инфекционисту детской поликлиники по месту

Таблица 1 / Table 1

Результаты лабораторных исследований ребенка, 13 лет, больного туляремией, в динамике
The results of laboratory studies of a 13-year-old child with tularemia in dynamics

Показатель / Indicator	Дата / Date			
	18.08.2020	02.09.2020	08.09.2020	14.09.2020
Клинический анализ крови / Clinical blood test				
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	141	130	129	137
Эритроциты, $\times10^{12}$/л / Erythrocytes, $\times10^{12}$/l	4,91	5,15	4,8	5,1
Тромбоциты, $\times10^{9}$/л / Platelets, $\times10^{9}$/l	276	386	325	248
Лейкоциты, $\times10^{9}$/л / Leukocytes, $\times10^{9}$/l	8,6	11,6	9,1	7,1
Палочкоядерные нейтрофилы, % / Rod neutrophils, %	8	6	3	4
Сегментоядерные нейтрофилы, % / Segmented neutrophils, %	36	55	37	51
Лимфоциты, % / Lymphocytes %	45	28	46	41
Моноциты, % / Monocytes, %	9	10	10	2
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	1	1	3	2
Базофилы, % / Basophils, %	1	0	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	25	44	18	6
Биохимический анализ крови / Blood chemistry				
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / Alanine aminotransferase, U/l	15,8	10	18	–
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л / Aspartate aminotransferase, U/l	34,0	13	23	–
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	75,5	65,4	78,0	–
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	38,9	35,8	–	–
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,3	4,7	4,0	–
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mcmol/l	69,9	72,5	102,0	–
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	5,8	3,9	4,7	–
Общий билирубин, ммоль/л / Total bilirubin, mmol/l	15,9	11,4	13,5	–
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	1,7	1,9	2,2	–

жительства. При осмотре состояние расценено как удовлетворительное, лихорадил до 37,3 °С. Кожа обычной окраски, без сыпи. Наблюдалось увеличение паховых лимфоузлов: справа — до 2,0 см, эластичный, безболезненный, слева — до 3,5 см, эластичный, чувствительный при пальпации, кожа над лимфоузлами не изменена. Остальные группы периферических лимфоузлов были в пределах нормы. Со стороны ЛОР-органов и органов грудной клетки патологических изменений не отмечено. При пальпации живота выявлено увеличение размеров печени до +1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Стул (со слов ребенка) оформленный, диурез адекватный. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. По клиническим данным поставлен предварительный диагноз: «Паховый лимфаденит, лихорадка неясного генеза». Назначено обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и паховых лимфоузлов, ПЦР крови на ДНК-вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, серологическое обследование на псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз, микоплазменную и хламидийную инфекции, токсоплазмоз, клещевой боррелиоз, консультация фтизиатра. Однако при детальном изучении анамнестических данных оказалось, что в июле–августе 2020 г. ребенок находился на отдыхе в Республике Карелия, где среди местного населения регистрируются случаи заболевания туляремией, а мать мальчика перенесла туляремию в 2012 г. после пребывания в этой же местности.



a *b*

Рисунок. Ультразвуковое исследование паховых лимфоузлов ребенка, 13 лет, больного туляремией: *a* — увеличенный лимфоузел слева с четкими краями, неоднородной структурой паренхимы с гипер- и гипоэхогенными включениями; *b* — справа, не увеличен, структура паренхимы и окружающих тканей не изменены

Figure. Results of ultrasound examination of the inguinal lymph nodes of a 13-year-old child with tularemia: *a* – enlarged lymph node with clear edges, heterogeneous structure of the parenchyma with hyper- and hypoechoic inclusions; *b* – not increased, the structure of the parenchyma and surrounding tissues is not changed

Таблица 2 / Table 2

Результаты специфического серологического обследования ребенка, 13 лет, на туляремию в динамике
Results of specific serological examination of a 13-year-old child for tularemia over time

Серологические тесты / Serological tests	Дата / Date			
	02.09.2020	16.10.2020	14.12.2020	26.02.2021
Реакция агглютинации с туляремийным диагностикумом / Reaction agglutination with tularemia diagnosticum	1 : 800	1 : 200	Отрицательно / Negative	Отрицательно / Negative
Реакция пассивной гемагглютинации с туляремийным диагностикумом / Passive hemagglutination reaction with tularemia diagnosticum	1 : 10240	1 : 5120	1 : 100	Отрицательно / Negative

Выяснилось также, что 10.08.2020 за 5 дней до появления первых симптомов заболевания) ребенка укусил комар в левую паховую область. С учетом эпидемиологических данных дополнительно назначено серологическое обследование на туляремию.

На 24-й день заболевания (07.09.2020) повторно осмотрен инфекционистом детской поликлиники: сохранялись субфебрильная температура, увеличение лимфоузлов паховой области слева до 3,5 см, справа — до 2,0 см. При пальпации лимфоузлы чувствительные слева, подвижные, не спаяны между собой и окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Остальные группы лимфоузлов не увеличены. Со стороны ЛОР-органов и органов грудной клетки патологических изменений не отмечено. Гепатомегалия до +1,5 см, селезенка не пальпировалась. Стул, диурез без особенностей. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. По результатам лабораторного обследования от 02.09.2020 (19-й день болезни): в клиническом анализе крови — ускорение СОЭ до 44 мм/ч (табл. 1), УЗИ органов брюшной полости — незначительная гепатомегалия без изменения эхоструктуры паренхимы, УЗИ паховых лимфоузлов: увеличение слева до 3,9 × 1,5 × 3,0 см, края четкие, неровные, структура паренхимы неоднородная с гипер- и гипоэхогенными включениями, окружающие ткани не изменены (см. рисунок, *a*), справа — до 2,1 × 1,0 см, структура паренхимы и окружающих тканей не изменены (*b*). При серологическом исследовании от 02.09.2020 обнаружены высокие титры противотуляремийных антител: в реакция агглютинации — 1 : 800 (диагностический титр 1 : 400 и выше) [6], в реакции пассивной гемагглютинации — 1 : 10240 (табл. 2). На основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных диагностирована туляремия (гландулярная форма, легкая степень тяжести). Для дальнейшего лечения и обследования ребенок с приема госпитализирован в инфекционное отделение детской городской больницы.

В стационаре дополнительно проведены инструментальные исследования (электрокардиограмма, УЗИ органов брюшной полости), пациент осмотрен

специалистами (офтальмологом, оториноларингологом) — патологических изменений не выявлено. Получил курс антибактериальной терапии (амикацин по 250 мг 2 раза в сутки внутримышечно 7 дней), пробиотик (линекс по 1 капсуле 3 раза в сутки 7 дней), симптоматическое лечение. В результате терапии отмечена положительная клинико-лабораторная динамика: нормализация температуры тела, размеров печени и паховых лимфоузлов, показателей клинического анализа крови (табл. 1). Выписан на 32-й день болезни с выздоровлением от туляремии.

При осмотрах инфекционистом по месту жительства через 1, 3 и 5 мес. состояние мальчика оставалось стабильным, жалоб не предъявлял, размеры периферических лимфоузлов оставались в пределах нормы. В контрольных результатах серологического обследовании отмечалось прогрессивное снижение титра противотуляремийных антител (табл. 2). Через 6 мес. ребенок был снят с диспансерного учета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У наблюдаемого нами пациента заболевание началось нетипично: с повышения температуры тела, признаков интоксикации, изолированного увеличения паховых лимфатических узлов, воспалительных изменений бактериального характера в клиническом анализе крови. Лечение антибиотиком из группы цефалоспоринов оказалось неэффективным из-за отсутствия чувствительности к ним *Francisella tularensis*, тогда как в качестве этиотропной терапии при туляремии рекомендованы аминогликозиды, фторхинолоны и тетрациклины, как альтернатива могут быть использованы макролиды (особенно азитромицин) [10]. И только тщательный сбор эпидемиологического анамнеза (пребывание на эндемичной территории, укус комара) позволил на 18-й день заболевания включить туляремию в круг дифференциального диагноза и подтвердить обнаружением высочайших титров противотуляремийных антител в сыворотке крови. Терапия эффективным в отношении *Francisella tularensis* препаратом из группы аминогликозидов (амикацином) привела к быстрому регрессу клинической симптоматики и выздоровлению ребенка.

Таким образом, приведенный клинический случай подтверждает необходимость тщательного сбора анамнеза, в том числе эпидемиологического, грамотной оценки всех клинических симптомов в динамике, своевременное проведение всесторонней лабораторной диагностики. Всем детям с долго сохраняющейся лихорадкой при наличии лимфаденита неясного генеза, пребывавшим на неблагополучной по туляремии территории, необходимо проводить специфическое обследование для выявления легких и стертых форм заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей. Учебник. 4-е изд. / под ред. В.Н. Тимченко. Санкт Петербург, 2012. С. 526–533.
2. Клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий. Национальное гематологическое общество. 2014. 38 с. Режим доступа: https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/13.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-lap.pdf. Дата обращения: 02.12.2021.
3. Мещерякова И.С., Добровольский А.А., Демидова Т.Н. и др. Трансмиссивная эпидемическая вспышка туляремии в г. Ханты-Мансийске в 2013 году // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 5. С. 14–20.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва: 2020. 299 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php? ELEMENT_ID=14933 Дата обращения: 02.12.2021.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Карелия в 2019 году: Государственный доклад / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Карелия. Петрозаводск, 2020. 173 с. Режим доступа: http://10.rospotrebnadzor.ru. Дата обращения: 02.12.2021.
6. Сырова Н.А., Терешкина Н.Е., Девдариани З.Л. Современное состояние иммунодиагностики туляремии // Проблемы особо опасных инфекций. 2008. № 3. С. 12–15. DOI: 10.21055/0370-1069-2008-3(97)-12-15
7. Туляремия. Управление Роспотребнадзора по республике Марий Эл. Эпидемиологический надзор. Режим доступа: http://12.rospotrebnadzor.ru/bytag2/-/

asset_publisher/x85V/content/туляремия. Дата обращения: 02.12.2021.
8. Antonitsch L., Weidinger G., Stanek G., et al. Francisella tularensis as the cause of protracted fever. BMC Infectious Diseases. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 327. DOI: 10.1186/s12879-020-05051-1
9. Balestra A., Bytyci H., Guillod C., et al. A case of ulceroglandular tularemia presenting with lymphadenopathy and an ulcer on a linear morphoea lesion surrounded by erysipelas // International Medical Case Reports Journal. 2018. Vol. 11. P. 313–318. DOI: 10.2147/IMCRJ.S178561
10. Caspar Yv., Maurin M. Francisella tularensis Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained *In vitro* and in Animal Models // Front Cell Infect Microbiol. 2017. Vol. 7. P. 122. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00122
11. Claviez A., Behrends U., Grundmann T., et al. Lymphknotenvergrößerung. Die Leitlinie (Fünfte Fassung). AWMFonline: 2020. Режим доступа: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-020.html. Дата обращения: 02.12.2021.
12. Darmon-Curti A., Darmon F., Edouard S., et al. Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017 // Open Forum Infectious Diseases. 2020. Vol. 7, No. 11. P. ofaa440. DOI: 10.1093/ofid/ofaa440
13. Hestvik G., Warns-Petit E., Smith A.L., et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: A review // Epidemiology and Infection. 2014. Vol. 143, No. 10. P. 137–160. DOI: 10.1017/S0950268814002398
14. Lang S., Kansy B. Cervical lymph node diseases in children // GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2014. Vol. 13. P. Doc08. DOI: 10.3205/cto000111
15. Mani Rinosh J., Morton Rebecca J., Kenneth D. Ecology of Tularemia in Central US Endemic Region // Current Tropical Medicine Reports. 2016. Vol. 3. P. 75–79. DOI: 10.1007/s40475-016-0075-1

REFERENCES

1. Infekcionnye bolezni u detej. Uchebnik 4-e izd. Timchenko VN. editor. Saint Petersburg; 2012. P. 526–533. (In Russ.)
2. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike limfadenopatij. Nacional'noe gematologicheskoe obshhestvo. 2014. 38 p. (In Russ.) Available from: https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/13.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-lap.pdf
3. Meshherjakova IS, Dobrovol'skij AA, Demidova TN, et al. Transmissible epidemic outbreak of tularemia in Khanty-Mansiysk in 2013. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2014;(5):14–20. (In Russ.)
4. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad / Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. Moscow; 2020. 299 p. (In Russ.) Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php? ELEMENT_ID=14933
5. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Respublike Karelija v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad / Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Respublike Karelija. Petrozavodsk; 2020. 173 p. (In Russ.)
6. Syrova NA, Tereshkina NE, Devdariani ZL. Current State of Tularemia Immunodiagnostics. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2008;(3):12–15. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2008-3(97)-12-15
7. Tuljaremija. Upravlenie Rospotrebnadzora po respublike Marij Jel. Jepidemiologicheskij nadzor. Available from: http://12.rospotrebnadzor.ru/bytag2/-/asset_publisher/x85V/content/туляремия. (In Russ.)
8. Antonitsch L, Weidinger G, Stanek G, et al. Francisella tularensis as the cause of protracted fever. BMC Infectious Diseases. 2020;20(1):327. DOI: 10.1186/s12879-020-05051-1
9. Balestra A, Bytyci H, Guillod C, et al. A case of ulceroglandular tularemia presenting with lymphadenopathy and an ulcer on a linear morphoea lesion surrounded by erysipelas. *International Medical Case Reports Journal*. 2018;11:313–318. DOI: 10.2147/IMCRJ.S178561
10. Caspar Yv, Maurin M. Francisella tularensis Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained *In vitro* and in Animal Models. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:122. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00122
11. Claviez A, Behrends U, Grundmann T, et al. Lymphknotenvergrößerung. Die Leitlinie (Fünfte Fassung). AWMFonline: 2020. Available from: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-020.html (In German)
12. Darmon-Curti A, Darmon F, Edouard S et al. Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(11):ofaa440. DOI: 10.1093/ofid/ofaa440
13. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith A.L, et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: A review. *Epidemiology and Infection*. 2014;143(10):137–160. DOI: 10.1017/S0950268814002398
14. Lang S, Kansy B. Cervical lymph node diseases in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13: Doc08. DOI: 10.3205/cto000111
15. Mani Rinosh J, Morton Rebecca J, Kenneth D. Ecology of Tularemia in Central US Endemic Region. *Current Tropical Medicine Reports*. 2016;3:75–79. DOI: 10.1007/s40475-016-0075-1

◆ Информация об авторах

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: timchenko22081953@yandex.ru

Елена Владимировна Баракина — канд. мед. наук, ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elenabarakina@mail.ru

Татьяна Маратовна Чернова — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elenabarakina@mail.ru

Оксана Владимировна Булина — канд. мед. наук, доцент, кафедра реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: detinfection@mail.ru

Ольга Олеговна Федючек — врач инфекционист. СПбГБУЗ «Детская поликлиника № 30», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: detinfection@mail.ru

Любовь Михайловна Починяева — врач, заместитель главного врача по медицинской части. СПбГБУЗ «Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: detinfection@mail.ru

Марина Юрьевна Кощавцева — врач высшей категории, заведующая инфекционно-боксированным отделением, СПбГБУЗ «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: detinfection@mail.ru

Наталья Владимировна Шведовченко — врач инфекционно-боксированного отделения, СПбГБУЗ «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: detinfection@mail.ru

◆ Information about the authors

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of infectious Diseases in Children named after Professor M.G.Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: timchenko22081953@yandex.ru

Elena V. Barakina — MD, PhD, Assistant, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elenabarakina@mail.ru

Tatyana M. Chernova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru

Oksana V. Bulina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Rehabilitation FP and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru

Olga O. Fedyuchek — infectious disease doctor. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Children's Polyclinic No. 30, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru

Lyubov M. Pochinyaeva — doctor, Deputy Chief Physician for the Medical Part. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov", Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru

Marina Y. Koshchavtseva — doctor of the highest category, Head of the Infectious-Boxed Department. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Children's City Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru

Natalya V. Shvedovchenko — doctor of the Infectious-Boxing Department. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Children's City Hospital No. 22. Saint Petersburg, Russia. E-mail: detinfection@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12579-83

УСПЕШНЫЙ ИСХОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ГЕСТАЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ РЕТРОГРАДНОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ ПАРТНЕРА

© Т.А. Криволесова, Д.О. Иванов, В.А. Резник, Л.А. Романова, Г.В. Гурьянова, А.К. Чернобровкина, В.В. Ветров, Л.В. Курдынко

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

Для цитирования: Криволесова Т.А., Иванов Д.О., Резник В.А., Романова Л.А., Гурьянова Г.В., Чернобровкина А.К., Ветров В.В., Курдынко Л.В. Успешный исход экстракорпорального оплодотворения и гестации у пациентки с бесплодием при ретроградной эякуляции партнера // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 79–83. https://doi.org/10.17816/PED12579-83

Поступила: 11.08.2021 Одобрена: 23.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

В клиническом наблюдении представлены результаты успешного лечения супружеской пары. У пациентки с множественной соматической патологией (варикозная болезнь вен нижних конечностей, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит) в первом браке было 2 нормальных родов. Во втором браке (у мужа 62 лет выявлены гипогонадизм, криптозооспермия, ретроградная эякуляция) в 2018 г. проведена интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, закончившаяся неразвивающейся беременностью с выскабливанием полости матки, в 2019 г. при 4-й беременности (криоЕТ) — кесарево сечение на 28-й неделе беременности по поводу хронической плацентарной недостаточности с тяжелыми нарушениями кровотока в плаценте, неиммунной водянки плода. Ребенок умер на 7-е сутки жизни. В 2020 г. из-за несостоятельности послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения выполнены лапароскопия, гистероскопия, метропластика. Настоящая, 5-я беременность наступила после экстракорпорального оплодотворения спермой мужа, взятой из постэякуляторной мочи. В 39 недель беременности планово выполнено кесарево сечение, родился мальчик на 3710 г, длиной 52 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Кровотечения в родах не было, послеоперационный период прошел гладко. Выписана домой на 5-е сутки после родов в удовлетворительном состоянии при нормальных анализах с ребенком, получающим грудное вскармливание.

Ключевые слова: мужское бесплодие; женское бесплодие; экстракорпоральное оплодотворение; ЭКО; сперма из постэякуляторной мочи.

SUCCESSFUL OUTCOME OF IVF AND GESTATION IN A PATIENT WITH INFERTILITY WITH RETROGRADE EJACULATION OF A PARTNER

© Tatyana A. Krivolesova, Dmitry O. Ivanov, Vitaly A. Reznik, Larisa A. Romanova, Galina V. Guryanova, Anna K. Chernobrovkina, Vladimir V. Vetrov, Ludmila V. Kurdynko

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

For citation: Krivolesova TA, Ivanov DO, Reznik VA, Romanova LA, Guryanova GV, Chernobrovkina AK, Vetrov VV, Kurdynko LV. Successful outcome of IVF and gestation in a patient with infertility with retrograde ejaculation of a partner. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(5):79-83. https://doi.org/10.17816/PED12579-83

Received: 11.08.2021 Revised: 23.09.2021 Accepted: 27.10.2021

The report presents the results of successful treatment of a married couple. A patient with multiple somatic pathology (varicose veins of the lower extremities, cholelithiasis, chronic cholecystitis) had 2 normal births in her first marriage. In the second marriage (the husband of 62 years revealed hypogonadism, cryptozoospermia, retrograde ejaculation) in 2018, ICSI was performed, which ended in an undeveloped pregnancy with curettage of the uterine cavity, in 2019, with the 4th pregnancy (CryoET), cesarean section (CS) at 28th week of pregnancy for chronic placental insufficiency with severe blood flow disorders in the placenta, nonimmune fetal dropsy. The child died on the 7th day of life. In 2020, due to the failure of the postoperative scar on the uterus after cesarean section, laparoscopy, hysteroscopy, and metroplasty were performed. The real, 5th pregnancy occurred after IVF with her husband's sperm taken from post-ejaculatory urine. At 39th week of pregnancy, a planned Caesarean section was performed, a boy was born at 3710 gr, 52 cm long with an Apgar score of 8/9 points. There was no bleeding during childbirth, the patient's post-operative period was smooth. She was discharged home on the 5th day after delivery in a satisfactory condition with normal tests with a baby receiving breastfeeding.

Keywords: male infertility; female infertility; IVF; sperm from post-ejaculatory urine.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодный брак встречается у 15 % семейных пар, устанавливается как диагноз при отсутствии зачатия при регулярной половой жизни без использования контрацепции на протяжении более одного года. При этом проблема бесплодия может быть связана с нарушением репродуктивной функции у одного или обоих партнеров.

Причины женского бесплодия многообразны, есть данные, что после органосохраняющих операций на органах репродуктивной системы у женщин снижается овариальный резерв и имплантационные свойства эндометрия, которые требуют дополнительной корригирующей гормональной терапии перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2, 4].

Ряд авторов отмечают высокую частоту осложнений гестации (преэклампсии, преждевременных и оперативных родов, диабетической фетопатии у плода) при использовании технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в группе женщин старше 30 лет с различной гинекологической и соматической патологией. В то же время при прегравидарной подготовке частота осложнений снижается [1, 3].

Мужское бесплодие может быть первичным или вторичным, причины его многофакторны: диабет, болезни щитовидной железы с нарушением сперматогенеза, варикоцеле, инфекции, травмы, прием алкоголя, химиотерапия, экологические факторы и др. [6, 8].

В 0,3–2 % наблюдений мужское бесплодие связано с нарушением функции мышцы сфинктера мочевого пузыря, когда сперма (эякулят) попадает в мочевой пузырь. Это состояние называется «ретроградная эякуляция», и в отдельных случаях наступление беременности у партнерши возможно лишь при получении спермы из мочи партнера перед использованием ВРТ [5]. Данные наблюдения представлены преимущественно в иностранной литературе [7, 9].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка С., 36 лет, с 2017 г. проходит лечение с диагнозом женское бесплодие по мужскому фактору. В 2018 г. после интрацитоплазматической иньекции сперматозоида (ИКСИ) была неразвивающаяся беременность в 8–9 недель с выскабливанием полости матки. В 2019 г. при 4-й беременности (криоЕТ) кесарево сечение (КС) на 28-й неделе беременности по поводу хронической плацентарной недостаточности с тяжелыми нарушениями кровотока в плаценте, неиммунной водянки плода (2-сторонний гидроторакс, гидроперикард и др.). Ребенок при рождении 1200 г, 35 см, оценка по Апгар 1/2 балла, умер на 7-е сутки. При операции в связи с кровоточением пациентке выполнена билатеральная перевязка восходящих ветвей маточных артерий. Кровопотеря составила 2500 мл, возмещена аутокровью при аппаратной реинфузии, донорской кровью и плазмой. В 2020 г. диагностирована несостоятельность послеоперационного рубца на матке после КС, выполнена метропластика несостоятельного рубца на матке.

Второй муж, 1959 года рождения, соматически здоров, в первом браке состоял около 30 лет, детей не было. Обследовался у уролога с диагнозом: «Гипогонадизм, криптозооспермия, ретроградная эякуляция».

Настоящая беременность у женщины 5-я, наступила после ЭКО. С 15.02.2021 по 17.03.2021 находилась на лечении в отделении ВРТ СПбГПМУ, где получала индукцию суперовуляции под ультразвуковым мониторингом, пункцию ооцитов (26.02.2021) с получением 3 ооцитов, оплодотворение с применением ИКСИ (сперматозоиды мужа получены при центрифугировании его мочи) и культивирование 3 эмбрионов, перенос эмбриона (03.03.2021) в матку, последующее наблюдение.

Протокол эмбриолога по получению сперматозоидов мужа

Получение постэякуляторной мочи пациента совмещено по времени с процедурой трансвагинальной пункции яичников партнерши. Мочу предварительно подщелачивали (pH 7,2–7,8), пациент принимал пищевую соду по 1 чайной ложке 3 раза в день, за день до процедуры. Пациент опорожнял мочевой пузырь не полностью и собирал постэякуляторную порцию мочи в стерильный контейнер, содержащий 10 мл среды Flushing medium (Origio, Denmark). Мочу центрифугировали при 300 g 15 мин. Осадок после центрифугирования постэякуляторной мочи обработали с применением градиента плотностей SupraSperm (Origio, Denmark).

1. Подготовка среды с градиентом плотности в пробирке путем наслаивания 1 мл 55 % (v/v) среды с градиентом плотности поверх 1 мл 80 % (v/v) среды с градиентом плотности.

2. Размещение 1 мл осадка на приготовленную среду с градиентом плотности и центрифугирование при 300 g в течение 15 мин.

3. Ресуспендирование осадка в 5 мл обогащенной среды Flushing medium) аккуратным пипетированием (чтобы способствовать устранению контаминации среды с градиентом плотности) и центрифугирование при 200 g в течение 10 мин.

4. Ресуспендироваие финального осадка в обогащенной среде Flushing medium аккуратным пипетированием и определение концентрации и подвижности.

5. Через 5 ч после процедуры трансвагинальной пункции яичников партнерши проведение процедуры ИКСИ. В ходе трансвагинальной пункции яичников были получены 3 ооцит-кумулюсных комплекса, которые за 30 мин до планируемой процедуры подвергали воздействию раствора гиалуронидазы (SynVitro Huadase, Origio, Denmark) и механическому пипетированию (диаметр капиляра для стиппера — 135 мкм).

6. Оценка степени зрелости ооцитов и проведение процедура ИКСИ подвижными сперматозоидами из предварительно подготовленной порции постэякуляторной мочи.

7. Помещение ооцитов для дальнейшего культивирования в среду SAGE1-Step (Origio, Denmark) в 4-луночный планшет в мультигазовый планшетный инкубатор. Через 20 ч после оплодотворения оценили ооциты на наличие пронуклеусов. Далее культивировали до 5 суток. Перенос эмбриона в полость матки пациентки проводили на 5-е сутки развития, с помощью катетера K-Jets (Cook), под контролем УЗИ.

Дополнение. За 3 мес. до планируемой даты вступления пациентов в программу ЭКО-ИКСИ пациент проводил криоконсервацию сперматозоидов, полученных из постэякуляторной мочи.

Пациентка при наступившей беременности состояла на учете в женской консультации с 11-й недели. При УЗИ в 1-м, 2-м триместрах патологии не находили, в 3-м триместре (13.09.2021) отмечен послеоперационный рубец на матке 2,2–3,2 мм. На сроке беременности 38 недель и 2 дня поступила в Перинатальный центр ФГБОУ ВО СПбГПМУ в удовлетворительном состоянии для планового оперативного родоразрешения. Кесарево сечение выполнено под перидуральной анестезией, без осложнений, кровопотеря составила 600 мл. Плод мужского пола, вес 3710 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Течение послеоперационного периода у пациентки гладкое. Родильница с ребенком, получающим грудное вскармливание, выписана домой на 5-е сутки после родов в удовлетворительном состоянии, анализы в норме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У данной пары с бесплодием факторы риска неблагоприятного исхода при выполнении ЭКО присутствовали как со стороны мужчины (гипогонадизм, криптозооспермия, ретроградная эякуляция), так и женщины (соматические болезни, бесплодие, рубец на матке). В результате высококвалифицированного выполнения программы ВРТ и ведения пациентки наступившая беременность завершилась благополучным перинатальным исходом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аржанова О.Н., Пайкачева Ю.М., Капустин Р.В., и др. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 3. С. 25–33. DOI: 10.17816/JOWD66325-33
2. Беспалова О.Н., Бутенко М.Г., Баклейчева М.О., и др. Эффективность прогестагенов в лечении угрозы прерывания многоплодной беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 1. С. 47–54. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-47-54
3. Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И. Применение вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа // Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». Сочи, 2019. С. 29–30.
4. Соломатина А.А., Михалёва Л.М., Хамзин И.З., и др. Овариальный резерв и имплантационные свойства эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных образований яичников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 1. С. 64–70. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-64-70
5. Braude P.R., Ross L.D., Bolton V.N., Ockenden K. Retrograde ejaculation: a systematic approach to non-invasive recovery of spermatozoa from post-ejaculatory urine for artificial insemination // Br J Obstet Gynaecol. 1987. Vol. 94, No. 1. P. 76–83. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb02257.x
6. La Vignera S., Condorelli R.A., Balercia G., et al. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature // Asian Journal of Andrology. 2013. Vol. 15, No. 2. P. 221. DOI: 10.1038/aja.2012.118

7. Malossini G., Ficarra V., Caleffi G. Retrograde ejaculation // Arch Ital Urol Androl. 1999. Vol. 71, No. 3. P. 185–196.
8. Thonneau P., Bujan L., Multigner L., Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review // Hum Reprod. 1998. Vol. 13, No. 8. P. 2122–2125. DOI: 10.1093/humrep/13.8.2122
9. Yavetz H., Yogev L., Hauser R., et al. Retrograde ejaculation // Hum Reprod. 1994. Vol. 9, No. 3. P. 381–386. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138513

REFERENCES

1. Arzhanova ON, Paikacheva YuM, Ruleva AV, et al. Causes of patients' obstetric complications after ART. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(3):25–33. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD66325-33
2. Bespalova ON, Butenko MG, Bakleycheva MO, et al. Efficacy of progestogens in the management of threatened miscarriage in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(1):47–54. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-47-54
3. Misharina EV, Yarmolinskaya MI. Primenenie vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii u patsientok s sakharnym diabetom 2-go tipa. *Obshcherossiiskii seminar "Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontraversii"*. Sochi; 2019. P. 29–30. (In Russ.)
4. Solomatina AA, Mihaleva ML, Khamzin IZ, et al. Ovarian reserve and endometrial receptivity in patients after organ-sparing surgeries for ovarian endometriotic cysts. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(1);64–70. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-64-70
5. Braude PR, Ross LD, Bolton VN, Ockenden K. Retrograde ejaculation: a systematic approach to non-invasive recovery of spermatozoa from post-ejaculatory urine for artificial insemination. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(1): 76–83. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb02257.x
6. La Vignera S, Condorelli RA, Balercia G, et al. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian Journal of Andrology*. 2013;15(2):221. DOI: 10.1038/aja.2012.118
7. Malossini G, Ficarra V, Caleffi G. Retrograde ejaculation. *Arch Ital Urol Androl*. 1999;71(3):185–196.
8. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod*. 1998;13(8):2122–2125. DOI: 10.1093/humrep/13.8.2122
9. Yavetz H, Yogev L, Hauser R, et al. Retrograde ejaculation. *Hum Reprod*. 1994;9(3):381–386. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138513

◆ Информация об авторах

Татьяна Александровна Криволесова — акушер, гинеколог, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: krivolesova.ta@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: doivanov@yandex.ru

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед. наук, главный врач клиник. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Лариса Андреевна Романова — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: l_romanova2011@mail.ru

Галина Валерьевна Гурьянова — врач акушер-гинеколог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: g_gurianova@mail.ru

◆ Information about the authors

Tatyana A. Krivolesova – obstetrician, gynecologist, Head of the Department of Assisted Reproductive Technology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: krivolesova.ta@mail.ru

Dmitry O. Ivanov – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Vitaly A. Reznik – PD, MD, Head Physician of Clinics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Larisa A. Romanova – Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecologys. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: l_romanova2011@mail.ru

Galina V. Guryanova – obstetrician-gynecologist, reproductologist of the Department of Auxiliary Reproductive Technologies. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: g_gurianova@mail.ru

◆ Информация об авторах

Анна Константиновна Чернобровкина — эмбриолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: annachernobrovkina@yandex.ru

Владимир Васильевич Ветров — д-р мед. наук, доцент кафедры неотложной неонатологии с курсом акушерства и гинекологии, заведующий кабинетом экстракорпоральных методов лечения перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vetrovplasma@mail.ru

Людмила Витальевна Курдынко — заведующий акушерским физиологическим отделением. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: l.kurdynko@yandex.ru

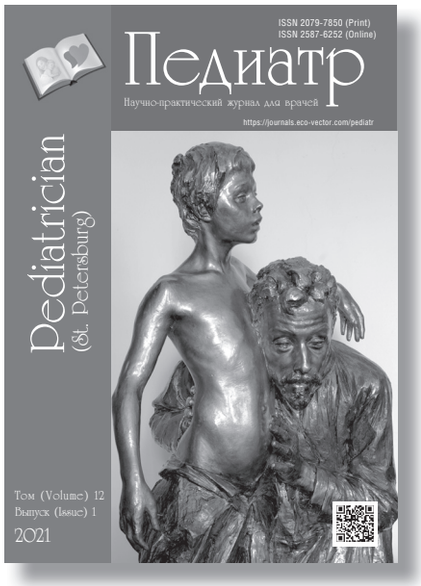
◆ Information about the authors

Anna K. Chernobrovkina – embryologist of the Department of Auxiliary Reproductive Technologies. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: annachernobrovkina@yandex.ru

Vladimir V. Vetrov – MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Chief Neonatology with Course of Obstetric and Gynecology, Chief Cabinet Efferent Therapy in Center Perinatolology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vetrovplasma@mail.ru

Ludmila V. Kurdynko – Head of the Obstetric Physiology Department of Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: l.kurdynko@yandex.ru

ЭКО • ВЕКТОР



ПЕДИАТР

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Периодичность:

- 6 номеров в год;
- дополнительные выпуски для конгрессов и конференций.

Выберите удобный способ подписки:

- на сайте издания: заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер;
- в издательстве: позвоните по телефону +7(495)409-83-39, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на e-mail: podpiska@eco-vector.com;
- через подписные агентства:

Объединённый каталог «Пресса России»
Подписной индекс — Е70479
сайт https://www.pressa-rf.ru , www.akc.ru;

ООО «Урал-Пресс» сайт: http://www.ural-press.ru;

ООО «Информнаука» сайт: http://informnauka.com;

ООО «Руспресса», тел.: +7(495)651-82-19;

ООО «Прессинформ» (Санкт-Петербург), тел.: +7(812)786-81-19, e-mail: podpiska@crp.spb.ru

Creative Service Band Communication & Subscription Agency (г. Москва), тел.: +7(499)685-1330, periodicals.ru;

- через Научную электронную библиотеку eLibrary.ru: найдите издание по названию и следуйте инструкции.

Оформить подписку на другие научные журналы издательства «Эко-Вектор»

Выбрать курсы для авторов и членов редакций научных журналов в Академии «Эко-Вектор»

Узнать больше о портале для размещения и профессионального ведения научных журналов

Выбрать и подписаться на базы данных для научных исследований

Будьте в курсе наших новостей

ВКонтакте

FaceBook

ECO_VECTOR_SPB

eco-vector.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12585-95

ФОРМИРОВАНИЕ ДИСКУРСИВНЫХ НАВЫКОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© И. Балчюниене, А.Н. Корнев

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

Для цитирования: Балчюниене И., Корнев А.Н. Формирование дискурсивных навыков у детей раннего и дошкольного возраста // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 85–95. https://doi.org/10.17816/PED12585-95

Поступила: 17.08.2021 Одобрена: 23.09.2021 Принята к печати: 27.10.2021

Исследования формирования устного дискурса свидетельствуют, что он занимает одно из центральных по значимости мест в когнитивном развитии ребенка и играет важнейшую роль не только в коммуникативно-речевом развитии, но и в формировании так называемого «нарративного стиля мышления», социального интеллекта, автобиографической памяти и персональной идентичности. Обзор посвящен закономерностям и механизмам формирования устного персонального дискурса в раннем и дошкольном возрасте. Рассматривается становление повседневного (бытового) разговора, персонального и вымышленного нарратива, отношения между разными жанрами устного персонального дискурса в процессе его освоения и когнитивные предпосылки становления дискурса. В обзоре представлен широкий спектр исследований, выполненных на протяжении нескольких десятилетий представителями разных наук (психологии, психолингвистики, социолингвистики, лингвистики) на материале разных языков. Особенное внимание уделяется умению строить структуру интеракции в повседневном разговоре (адекватно начать и завершить разговор); умению структурировать текст повседневного разговора (соблюдение реципрокности реплик и поддержание темы разговора); овладению метадискурсивными навыками (прогнозировать, заметить и исправить коммуникативную неудачу); освоению некоторых лингвопрагматических навыков (модифицировать речь в зависимости от социальных характеристик собеседника и степени официальности общения, понимать и продуцировать отдельные речевые акты); умению строить структуру нарратива (общую структуру рассказа, завершенность сюжетных линий, вербализацию внутреннего состоя героев); умению создать связность нарративного текста. Данные проблемы рассматриваются с учетом возраста, языкового, коммуникативного и когнитивного развития ребенка.

Ключевые слова: дискурс; нарратив; разговор; усвоение речи; онтолингвистика; детская речь.

DISCOURSE ACQUISITION ALONG WITH THE EARLY AND PRESCHOOL AGE

© Ingrida Balčiūnienė, Aleksandr N. Kornev

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

For citation: Balčiūnienė I, Kornev AN. Discourse acquisition along with the early and preschool age. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(5):85-95. https://doi.org/10.17816/PED12585-95

Received: 17.08.2021 Revised: 23.09.2021 Accepted: 27.10.2021

Numerous studies in language acquisition have been revealed that oral discourse plays a crucial role in cognitive development and communicative development and has an impact on the so-called narrative mind, social intelligence, autobiographic memory, and personal identity. The paper is devoted to the main patterns and mechanisms of the acquisition of oral personal discourse along with the early and preschool age. The paper includes the following subtopics: conversation acquisition, personal narrative and fictional story acquisition, relations between different genres of personal discourse, and cognitive prerequisites for the acquisition of personal discourse. The paper is based on the meta-analysis of numerous studies covering various fields of science (psychology, psycholinguistics, sociolinguistics, and linguistics) and decades of scientific investigations in child development. The main issues discussed in the paper are acquisition and development of interaction structure (the skills necessary to initiate and to close a conversation); acquisition and development of conversation structure (the skills necessary for turn-taking and topic continuation); acquisition and development of some metadiscursive skills necessary for successful communication (e.g. to acknowledge communication breakdowns in a proper way); acquisition and development of some pragmatic skills necessary for

successful communication (e.g. to modify speech characteristics according to the social role and status of the interlocutor and the context of the communication, to produce relevant speech acts); acquisition and development of narrative structure (story structure, episode completeness, internal state terms); and acquisition and development of narrative cohesion and coherence. The given issues are discussed from the perspective of the biological age and linguistic, communicative, and cognitive development.

Keywords: discourse; narrative; conversation; language acquisition; discourse acquisition; child language.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования устного дискурса у детей в психологии, социологии и лингвистике свидетельствуют, что он занимает одно из центральных по значимости мест в когнитивном развитии ребенка [2, 3, 8, 19, 41] и играет важнейшую роль не только в коммуникативно-речевом развитии, но и в формировании так называемого нарративного стиля мышления [4, 21], социального интеллекта [1, 45], автобиографической памяти и персональной идентичности [12, 41, 42].

В мировой литературе к настоящему времени накоплен огромный массив данных, характеризующих формирование языка как системы, на всех его уровнях. Существенно меньше данных о том, как дети учатся применять языковые навыки в разных социально-коммуникативных ситуациях. В коммуникативно-речевом аспекте ведущими (наиболее употребляемыми) жанрами считаются повседневный разговор и персональный нарратив [46]. Персональный нарратив — повествовательный текст о событиях, пережитых ранее говорящим. Структурная основа нарратива — введение, цель или причина событий, действия персонажей, кульминация и развязка [30]. Прогресс в овладении дискурсом многие связывают с формированием у ребенка языковой системы. Например, M.L. Muñoz и соавт. [40], M. Justice и соавт. [32] считают рост словаря одной из основных предпосылок освоения нарративных текстов; D.L. Hughes и соавт. [30], D.V.M. Bishop и C. Donlan [17] отдают приоритет развитию синтаксической компетенции. Существует и иная позиция: в развитии устного дискурса (особенно нарратива) важнейшим фактором является способность к порождению текстов, которая прогрессивно растет на протяжении детства [10, 41]. Развернутые формы дискурса в форме нарратива или других жанров требуют развитой способности представлять целостную картину реальности и передавать ее в языковой форме. Проблема освоения детьми устного дискурса изучена пока еще весьма неравномерно относительно разных его жанров. Поэтому мы ограничимся работами, посвященными персональному дискурсу, представленному двумя его жанрами — повседневному разговору и нарративу.

Цель исследования — на основе анализа научной литературы раскрыть основные закономерности становления устного дискурса в раннем и дошкольном возрасте. В обзоре представлен широкий спектр исследований становления устного персонального дискурса, выполненных представителями разных наук (психологии, психолингвистики, социолингвистики, лингвистики) на материале разных языков.

1. Становление повседневного (бытового) разговора активно изучается с 70-х годов XX в. Относительно подробно изучено усвоение ряда процедурных знаний для построения повседневного разговора (ПР) (как правило, представленного диалогом, чаще — со взрослым партнером, а после 4 лет — и с партнером-ребенком):

1) умение построить структуру интеракции в ПР: адекватно начать и завершить разговор;
2) умение структурировать текст ПР: соблюдение реципрокности реплик, поддержание темы разговора;
3) владение некоторыми метадискурсивными навыками: в первую очередь — умение прогнозировать, заметить и исправить так называемую коммуникативную неудачу;
4) освоение некоторых лингвопрагматических навыков: умение понимать и порождать разные речевые акты, умение учитывать социальные параметры собеседника.

1.1. Создание структуры интеракции в ПР

Самым актуальным на раннем этапе становления устного дискурса является умение адекватно начать и завершить разговор. Для успешного начала разговора ребенку необходимо научиться, в первую очередь, обратить внимание будущего собеседника (взрослого или другого ребенка) на себя (attention-getting strategy) либо на объект будущего разговора (attention-directing strategy) [23, 37]. Многочисленные исследования показали, что изначально взрослые интуитивно пользуются стратегией «обращение + прикосновение к ребенку», а позже начинают учить ребенка найти объект разговора взглядом [23], при этом используя дополнительное указание «смотри» [20]. Сам ребенок предпочитает пользоваться другой стратегией привлечения внимания — комментирует собственное действие либо действие будущего собеседни-

ка [14, 20], иногда пользуется обращениями [14]. Более глубинный анализ материалов лонгитюдных наблюдений выявил, что среди самых частотных причин, подталкивающих 2–3-летнего ребенка самостоятельно инициировать разговор, выделяются две: а) желание прокомментировать ситуацию или ее изменение, и б) желание прокомментировать то, что в данный момент является актуальным для самого ребенка. Также наблюдается желание ребенка влиять на поведение будущего собеседника [38], и очень редко проявляется желание прокомментировать действие будущего собеседника [14]. Комментарии как инициативные реплики разговора ребенок данного возраста чаще всего выражает с помощью констатирующих реплик, реже — вопросительных [14]; желание влиять на поведение взрослого выражается в основном эксплицитными императивами.

Для успешного начала разговора важно не только уметь привлечь внимание будущего собеседника, но и реагировать на его инициативные реплики. Еще на доречевом этапе развития дети чаще всего демонстрируют желание общаться — реагируют на реплики взрослого мимикой, жестами, вокализациями [23]. Самая ранняя стратегия вербального ответа на инициативную реплику взрослого — частичный или полный ее повтор [26]. Поскольку на раннем этапе усвоения речи другие способы пока недоступны, повторы в речи ребенка очень часты [26], хотя и не всегда являются адекватными с точки зрения коммуникативной функции: ребенок повторяет то, что уже известно, но не дает новой информации [14]. Позже ребенок начинает понимать, что повтором можно решить лишь некоторые коммуникативные задачи: например, показать собеседнику, что услышал его реплику, что согласен с ее содержанием. Со временем повторы реплик собеседника становятся все более редкими [26]. Еще больше коммуникативных и языковых навыков требует следующая по сложности стратегия реагирования на реплику собеседника — расширенный ее повтор. Данной стратегии свойственна избыточность содержания: ребенок, перед тем как дать новую информацию, повторяет уже известную. Ближе к трем годам ответные реплики ребенка становятся похожими на свойственные для разговорной речи взрослых: тематические связи выражаются с помощью эллипсиса (пропуска слова или словосочетания, которые легко угадать из контекста) [14], при этом активно используются разные языковые средства создания связности текста [26].

Лонгитюдные исследования выявили, что умение правильно завершить разговор осваивается позже, чем умение его начать. На втором году жизни ребенок часто прекращает разговор без предупреждения (переключается на какое-то занятие, уходит в другую комнату), но уже ближе к третьему году начинает достаточно внятно вербализовать желание завершить разговор. На третьем году ребенок уже умеет не только заранее предупредить собеседника, что собирается прекратить разговор, но и вербально выразить согласие/несогласие, когда такое желание высказывает собеседник [14].

1.2. Умение структурировать текст ПР требует от ребенка, прежде всего, соблюдения реципрокности реплик и поддержания темы разговора. Данные умения у детей появляются очень рано, еще на доречевом этапе развития. Пока взрослый говорит — ребенок молчит, потом они меняются ролями говорящего и слушающего [23, 26]; если ребенок не отвечает на реплики взрослого, тот чаще всего воспринимает это как желание изменить тему разговора и действует соответственно [26]. Такую коммуникацию называют проторазговором (proto-conversation) [5, 38]. Хотя языковые ресурсы ребенка еще очень ограничены, общение его со взрослым уже можно назвать реципрокным. Взрослые стараются вовлечь ребенка в разговор, получить обратную связь [26, 38]. Например, в речи матери, обращенной к ребенку 13–14 недель, на протяжении двух минут употребляется до 90 таких вовлекающих реплик [26]. Двухлетний ребенок уже активно участвует в разговоре и умеет самостоятельно меняться ролями говорящего и слушающего. До двух лет ребенок полагается исключительно на коммуникативную компетенцию взрослого, затем все чаще пробует самостоятельно предлагать темы разговора, переходит от разговора про «здесь и сейчас» к разговору о том, что было «тогда и там» [23, 26]. На 2-м году жизни самой частой причиной изменения темы разговора (или предложения новой) становится внезапное изменение ситуации: ребенок легко отвлекается на разные внешние факторы — звуковые сигналы, появление нового собеседника, необычные, неожиданные действия и т. п. Ближе к 3-му году ребенок меняет тему разговора в связи с внутренними факторами: комментирует свое действие, ощущение, состояние. Затем приобретает навык отвлечься от темы разговора, увидев, что с собеседником произошло что-то неожиданное, неприятное, при этом демонстрирует сочувствие [14]. На 4–5-м году жизни у детей уже обнаруживаются очень высокие количественные показатели умения поддержать и развивать тему разговора: 64,3–72,5 % всех реплик ребенка направлены на поддержание темы [33]. В этом же возрасте проявляются и гендерные различия:

девочки более склонны поддержать тему разговора, чем мальчики. Данное поведение объясняется более выраженной склонностью девочек подстроиться под собеседника в разговоре, то есть говорить о том, что интересует собеседника [51].

Однако не все предложенные взрослым темы вызывают интерес ребенка. На раннем этапе ребенок может просто игнорировать предложенную тему, позже начинает пользоваться разными вербальными средствами, чтобы показать отсутствие заинтересованности [14].

1.3. Метадискурсивные навыки необходимы для успешного разговора, — это, в первую очередь, умение прогнозировать, заметить и исправить коммуникативную неудачу. Из-за ограниченных языковых ресурсов дети часто попадают в ситуации коммуникативной неудачи (не могут понять реплику взрослого, либо взрослый не понимает реплику ребенка) и достаточно рано начинают их узнавать. Например, уже в возрасте 9 мес. ребенок понимает, что взрослый неадекватно реагирует на его реплику (не выполняет требование, отвечает не по теме) [26]. Параллельно развивается и умение исправить коммуникативную неудачу: в возрасте 2-х лет дети по собственной инициативе повторяют больше половины реплик, которые взрослый не смог понять; более того, они пытаются лексически и/или грамматически модифицировать первичную реплику [26]. По запросу взрослого дети данного возраста уточняют более 80 % своих изначальных реплик [26]. В противоположной ситуации, когда не смогли понять реплику взрослого, дети уже на 2-м году жизни умеют вербально обратить на это внимание, чаще всего пользуясь прямыми вопросами «Что?» [26], «Что сказал(а)?» [14], либо повторением (с вопросительной интонацией) последнего слова непонятной реплики взрослого [48]. На 3-м году жизни ребенок уже умеет обратить внимание взрослого не только на сам факт коммуникативной неудачи, но и на конкретную часть реплики взрослого, которую не понял [14].

1.4. С самого начала усвоения устного дискурса у детей формируются две группы *лингвопрагматических навыков:* 1) умение модифицировать речь в зависимости от социальных характеристик собеседника (возраст, пол, степень знакомства и др.) и степени официальности/непринужденности общения; 2) умение понимать и продуцировать отдельные речевые акты. Однако этот процесс является длительным и сложным.

Умение модифицировать речь в зависимости от социальных характеристик собеседников заметно уже у двухлетнего ребенка: в разговоре со взрослым ребенок пользуется косвенными указаниями (indirect requests), а в разговоре со сверстниками предпочитает употреблять прямые (direct requests) [25], то есть учитывает параметр возраста собеседника. Одновременно с этим формируется навык модифицирования речи в зависимости от семейного статуса собеседника: в разговоре с отцом ребенок использует больше фраз вежливости, чем в разговоре с мамой [26]. Позже появляется навык модифицировать речь с учетом социальной роли: в ролевой игре «врач – пациент» ребенок модифицирует свою речь в зависимости от исполняемой роли [26]. На 3–4-м годах жизни дети уже способны учитывать степень официальности/непринужденности общения [6, 26], однако умение комплексно применять лингвопрагматические навыки у ребенка начинает проявляться только ближе к 6 годам [23].

Особенных лингвопрагматических навыков требует усвоение указаний (directives) и их отдельных субкатегорий: пожеланий, просьб, требований и др. С одной стороны, стоит задача заставить собеседника выполнить требуемое, а с другой стороны — сделать это в соответствии с принятыми в конкретной культуре правилами социального поведения [26]. Указания усваиваются раньше остальных речевых актов: еще на доречевом этапе ребенок весьма удачно выражает указания жестами (жест «дай-дай»), позже начинает сопровождать их вокализацией с определенной интонацией. На вербальном этапе ребенок выражает указания комбинацией жеста и названия требуемого объекта. Появляются первые вербальные указания: «дай», «еще» и т. п. На завершающем этапе ребенок усваивает разные косвенные формы указания, после 3-х лет — сопровождает просьбу словом «пожалуйста», может объяснить причину [23]. Шестилетние дети пользуются разными синтаксическими конструкциями указаний, а с 7 лет — модифицируют их в зависимости от конкретного собеседника и ситуации разговора [23]. В разговоре с отцом дети дошкольного возраста употребляют больше указаний, чем в разговоре с мамой [26]. Более темпераментные, активные дети дошкольного возраста употребляют больше прямых форм указаний по сравнению с более спокойными детьми [26]. В разговоре со сверстником девочки дошкольного возраста чаще, чем мальчики, пользуются косвенными формами указаний, кроме того, репертуар данных форм у девочек более широкий, чем у мальчиков. Несмотря на стремительное развитие речевых форм продукции директива, дети долгое время испытывают трудности понимания косвенных форм директива, особенно — вопросов и намеков [26].

2. Становление нарратива

С точки зрения механизмов порождения нарратив является более сложным жанром, чем повседневный разговор. Общение в формате нарратива требует (а) предварительного логического планирования, обеспечивающего связность, и (б) владения языковыми жанровыми средствами, свойственными этому виду дискурса. Примерно с 4 лет дети уже способны создавать простейшие по конструкции нарративы [29, 30] и продолжают совершенствоваться в этом на протяжении всего детства [29]. Среди различных жанров дискурса нарратив наиболее естественно связан с повседневной жизнью [43]. Ключевыми отличительными чертами нарратива являются: а) представление прошлых событий; б) причинно-следственные отношения между событиями; в) временные отношения в последовательности событий [30].

2.1. Строение структуры нарратива — один из самых важных параметров зрелости и качества нарратива [30]. При анализе его структуры обычно обсуждаются три показателя: общая структура рассказа (story structure), завершенность сюжетных линий (episode completeness) и продукция слов, означающих внутреннее состояние (internal state terms) героев нарратива. Предполагается, что структура нарратива и завершенность сюжетных линий проявляют способность программировать сюжет, строить согласованно организованный текст в соответствии с временной последовательностью и логическими отношениями между событиями. Двухлетние дети, выполняя просьбу составить рассказ по серии сюжетных картинок, способны прокомментировать каждую картинку (назвать героя, выполняемое действие), но не умеют связать данные комментарии в одну последовательность («Здесь идет собака. Здесь сидит кошка. Здесь мальчик» [29]). Тем не менее ученые предлагают рассматривать это как изначальную стадию становления нарратива [13] и называют такой способ рассказывания центрированием (centering), предполагая, что дальше, на следующем этапе становления нарратива, комментарии обрастут деталями, а позже приобретут статус основных (центральных) сюжетных линий [13]. В возрасте 2–3-х лет уже можно наблюдать начало такого расширения и перехода на второй этап становления нарратива, называемый последовательностью (sequence) [13]. Дети не только называют героев и их действия, но и пытаются выразить их связь (чаще всего — по сходству производимого действия), используя пока только лексические средства (повторение одного и того же слова): «Она живет с мамой. Она живет с папой. Еще живет бабушка и дедушка» [29]. Способ рассказывания все еще является центрированным, и нарратив по-прежнему напоминает описание из-за отсутствия динамики. Следующий этап называют упрощенным нарративом (primitive narrative): в нем можно выделить центр (тему сюжетной линии) и периферию (комментарии) [13]. Авторы приводят пример нарратива, где центральная часть — событие, произошедшее с ребенком («Кошка меня укусила»), а периферийная — реакция членов семьи («Братья пришли, спросили: «Что случилось?», «Мама пришла, спросила: «Что случилось?») [29]. Далее ребенку становится доступным более сложный способ рассказывания — соединение (chaining), выполняемый, как правило, пока только лексическими средствами [13]: «Пришел мужчина. Он увидел собаку и кошку. Он еще увидел девочку. С кошкой и собакой. Он сказал: „Привет!“» [29]. Из-за отсутствия временных и причинно-следственных связей все события данного нарратива выглядят равноценными, то есть невозможно выделить центральное; такой нарратив называют несосредоточенной цепочкой (unfocussed chain) [13]. На следующем этапе становления нарратива, называемом сосредоточенной цепочкой (focused chain), формируется структура «один герой + разные его действия, перечислены в хронологической последовательности» [13]: «Однажды жила женщина. И у нее был муж. И у нее был сын. И она сказала сыну пойти поиграть на улице» [29]. На 5–6-м году жизни дети переходят к зрелому нарративу (true narrative) [13] — достаточно связному тексту для передачи и объяснения причинно-следственных связей событий. На данном, завершающем, этапе дети начинают комплексно использовать оба способа рассказывания — центрирование и соединение: «Однажды жили мальчик и девочка. Они нашли на улице кошку. И взяли ее домой. Они ее накормили. И дали ей молока. Потом с ней играли. А потом позвонила женщина и спросила, не видели ли они ее кошку. Они сказали, что ее кошка у них дома. И они отнесли ее женщине. Она дала им пять долларов за то, что они нашли и накормили ее кошку» [29].

Одновременно с общей структурой нарратива развивается и завершенность отдельных сюжетных линий. Каждая завершенная сюжетная линия включает цель и действие героя, а также результат данного действия (Goal – Attemp – Outcome) [49]. Однако на начальных этапах становления нарратива дети еще не способны полностью раскрыть все сюжетные линии, поэтому строят неполные, состоящие только из цели и результата (пропуская действие), цели и действия (пропуская результат),

или ограничиваются названием действия, не связывая его ни с целью, ни с результатом [34, 35, 49].

Кроме общей структуры и завершенности сюжетных линий, информативным параметром зрелости нарратива является наличие слов, означающих внутреннее состояние героев. Авторы связывают этот параметр с теорией психического (Theory of Mind), подразумевающей способность ребенка понять перцептивные («увидел», «услышал»), физиологические («устал», «проголодался»), жизнедеятельностные («живой»), эмоциональные («веселый», «сердитый») и интрапсихические («придумал», «захотел») категории, характеризующие героев нарратива [34, 52]. Первые концепты внутреннего состояния (некоторые перцептивные и эмоциональные категории) дети усваивают в 2-3-летнем возрасте, позже начинает формироваться понимание интрапсихических категорий, одновременно расширяется спектр концептов внутри каждой категории. Однако в дошкольном возрасте дети еще не всегда правильно понимают концепты внутреннего состояния, которые сами же называют [52]. Предполагается, что самое активное развитие понимания внутреннего состояния (как своего, так и других) происходит в старшем дошкольном возрасте и младшем школьном возрасте [41]; следовательно, спонтанное называние внутреннего состояния героя рассказа ребенком дошкольного возраста считается положительным показателем становления нарратива.

2.2. Создание связности нарративного текста — один из ключевых навыков продукции полноценного нарратива, требующий как достаточно развитых навыков планирования и структурно-семантической организации текста, так и языковых ресурсов. Связность создается с помощью разных языковых средств [27, 28]. Лонгитюдные исследования выявили, что уже 2-летние дети пользуются некоторыми языковыми средствами связности (cohesion devices) при порождении нарратива [47], однако ошибки (например, неподходящие союзы) наблюдаются не только в раннем возрасте [47], но и в нарративах детей 5–6 лет [35].

В процессе становления нарратива формируется не только, собственно, структурные и языковые параметры рассказывания, но и более глобальный навык, называемый нарративным мышлением (narrative mind) [21, 41]. Во-первых, ребенок с самого раннего возраста знакомится с разными нарративами. Первые персональные нарративы дети слышат в семье, например, когда мама рассказывает о разных событиях, объясняет пережитый опыт. Позже ребенок знакомится с жанром вымышленного нарратива — например, сказками. Как персональный, так и вымышленный нарратив помогает ребенку приобрести соответствующий социально значимый опыт [36], познать законы народной психологии, научиться взаимодействовать с окружающей средой социально приемлемыми для конкретной культуры способами [43, 44]. С точки зрения культурно-исторической теории [3], языковая компетенция и речевое поведение являются средствами культурно оформленного дискурса и предпосылкой для развития категориального мышления. В этом отношении ранняя стадия языкового развития служит лишь отправной точкой становления устного нарратива, а 5–6 лет жизни следует рассматривать как середину пути к зрелому устному дискурсу.

3. Отношения между разными жанрами устного персонального дискурса в процессе его освоения

Несмотря на длинную и богатую историю исследований, все еще остается не вполне изученным вопрос о системном взаимодействии отдельных жанров устного персонального дискурса в ходе речевого развития ребенка. В некоторых работах рассматривается порождение персонального нарратива в рамках повседневного разговора «взрослый – ребенок» [53]: здесь в основном обсуждается характерное для разных культур вербальное поведение взрослого, стимулирующее или, наоборот, затрудняющее порождение персонального нарратива ребенком. Устный персональный дискурс детей 4–6 лет представляет собой сложное многокомпонентное образование, включающее пассажи разной жанровой принадлежности. Совершенствование дискурсивных навыков выражается в постепенном изменении распределения пассажей разных жанров (диалога, нарратива, инструкции, рассуждения, описания) за счет увеличения доли рассуждения, но тем не менее лидирующее положение в спонтанной речевой коммуникации занимают диалог, персональный и вымышленный нарратив [7]. Хотя некоторые авторы утверждают отсутствие прямой связи, например, между качеством персонального и вымышленного нарратива [37], при исследовании персонального дискурса все же не следует пренебрегать ни одним из его жанров.

4. Когнитивные предпосылки становления дискурса

Психолингвистические исследования показали, что в процессе становления дискурса важное место занимают не только языковые и лингвопрагматические, но и **когнитивные механизмы**. Существуют две версии модели операционного обеспечения порождения и развития речи. Согласно одной из них, когнитивное обеспечение речевых процессов имеет неспецифический характер, то есть не отличается от

аналогичного обеспечения неречевых умственных действий [16]. В другой версии предполагается, что существуют когнитивные операции, которые используются только для обслуживания речевых задач, то есть носят специфический для речевой системы характер [54]. Есть основания полагать, что разные языковые операции имеют разную когнитивную сложность [11]. Исследования понимания дискурса выявили важную роль вербально-логических способностей, объема оперативной памяти и способности к планированию и самоорганизации (СПС) (executive functions) [15, 22, 31, 39]. Предлагаются три возможных модели связи СПС с развитием речи в норме и патологии: а) СПС оказывают прямое влияние на успешность овладения языком; б) развитие языка влияет на сформированность СПС, так как язык выполняет функцию опосредования и планирования [3]; в) между усвоением языка и СПС нет каузальной связи [18]. В немногочисленных исследованиях была выявлена связь между СПС и способностью создавать развернутые тексты со сложной структурой [24, 51], но логико-семантическая фаза создания нарратива, предшествующая синтаксическому структурированию текста или сопровождающая его, остается почти не изученной. Концепт нарративного мышления [21, 41] предполагает процесс интеграции цепочки событий (реальных или вымышленных) в общее смысловое целое, как своеобразный по форме и содержанию мыслительный акт. Способность к логической организации серии изображенных событий и понимание ее подтекста в патопсихологии используется как показатель уровня развития мышления и интеллекта [9]. Логический синтез серии событий в связную историю как отправная точка для создания вымышленного нарратива представляет самостоятельную когнитивную задачу и заслуживает специального исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-113-50354.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин В.А., Виленская Г.А., Дандарова Ж.К., и др. Психология человека от рождения до смерти: младенчество, детство, юность, взрослость, старость / под ред. А.А. Реан. Санкт-Петербург: Президент-Нева, 2002. 656 с.
2. Балчюниене И., Корнев А.Н. Нарушение плавности речи в нарративе: данные литовско- и русскоговорящих дошкольников // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 142–146. DOI: 10.17816/PED71142-146
3. Выготский Л.С. Собрание основных работ / под ред. В.В. Давыдова. Москва: Педагогика, 1982.
4. Исаев Д.Н. Детская медицинская психология: психологическая педиатрия. Санкт-Петербург: Речь, 2004. 384 с.
5. Исенина Е.И. Проблемы развития диалога у детей раннего возраста. Психолингвистический анализ слова и текста. Иваново, 1989.
6. Корнев А.Н. Ребенок на перекрестке двух субкультур: освоение дискурсивных практик в детском возрасте // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 3. С. 28–43.
7. Корнев А.Н., Балчюниене И. Формирование жанрового репертуара устного персонального дискурса у детей 4–6 лет: лонгитюдное исследование // Психолингвистические аспекты изучения речевой деятельности. 2021. № 19. С. 60–71. DOI: 10.26170/2411-5827_2021_19_05
8. Лисина М.И. Проблемы онтогенеза общения. Москва: Педагогика, 1986. 144 с.
9. Рубинштейн С.Л. Основы общей психологии: учебное пособие. Санкт-Петербург: Питер, 2007. 720 с.
10. Седов К.Ф. Дискурс и личность. Москва: Лабиринт, 2004. 320 с.
11. Слобин Д. Когнитивные предпосылки развития грамматики // Психолингвистика / под ред. А.М. Шахнарович. Москва, 1984. С. 143–207.
12. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Санкт-Петербург: Питер, 2007. 272 с.
13. Applebee A. The Child's Concept of Story: Ages Two to Seven. Chicago: University of Chicago Press, 1978.
14. Balčiūnienė I. Pokalbio struktūros analizė kalbos įsisavinimo požiūriu: dissertation. Kaunas, 2009.
15. Balčiūnienė I., Kornev A.N. Linguistic disfluency in children discourse: Language limitations or executive strategy? Computational Linguistics and Intellectual Technologies // Proceedings of the International Conference «Dialogue». 2016. P. 59–72.
16. Bates E., Thal D., Finlay B.L., Clancy B. Early language development and its neural correlates. In: Boller F., Segalowitz S.J., Rapin I., editors. Handbook of Neuropsychology. 2nd ed. 2002. Vol. 8. P. 109–176.
17. Bishop D.V.M., Donlan C. The role of syntax in encoding and recall of pictorial narratives. Evidence from specific

language impairment // Brit J Dev Psychol. 2005. Vol. 23, No. 1. P. 25–46. DOI: 10.1348/026151004X20685
18. Bishop D.V.M., Nation K., Patterson K. Language in developmental and acquired disorders: Converging evidence for models of language representation in the brain // Phil Trans R Soc. 2014. Vol. 339. DOI: 10.1098/rstb.2012.0403
19. Bruner J.S. From communication to language – a psychological perspective // Cognition. 1975. Vol. 3. No. 3. P. 255–287. DOI: 10.1016/0010-0277(74)90012-2
20. Bruner J.S. The ontogenesis of speech acts // J Child Lang. 1975. Vol. 2, No. 1. P. 1–19. DOI: 10.1017/S0305000900000866
21. Bruner J.S. Life as narrative // Soc Res. 2004. Vol. 71. P. 691–710.
22. Carlson S.M., Davis A.C., Leach J.G. Less is more: Executive function and symbolic representation in preschool children // Psychol Sci. 2005. Vol. 16, No. 8. P. 609–616. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2005.01583.x
23. Clark E.V. First Language Acquisition. Cambridge: CUP, 2009. DOI: 10.1017/CBO9780511806698
24. Duinmeijer I., de Jong J., Scheper A. Narrative abilities, memory and attention in children with a specific language impairment // Int J Lan Comm Dis. 2012. Vol. 47, No. 5. P. 542–555. DOI: 10.1111/j.1460-6984.2012.00164.x
25. Ervin-Tripp S. Wait for me, Roller-skate. In: Ervin-Tripp S., Mitchell-Kernan C., editors. Child Discourse. Language, Thought, and Culture: Advances in the Study of Cognition. NY: Academic Press, 1977. P. 165–188.
26. Foster S.H. The Communicative Competence of Young children: A Modular Approach. London: Longman, 1990. 238 p.
27. Furman R., Özyürek A. Development of interactional discourse markers: Insights from Turkish children's and adults' oral narratives // J Pragmatics. 2007. Vol. 39, No. 10. P. 1742–1757. DOI: 10.1016/j.pragma.2007.01.008
28. Halliday M.A.K., Hasan R. Cohesion in English. London: Longman UK Group Ltd, 1976.
29. Hedberg N.L., Stoel-Gammon C. Narrative analysis: clinical procedures // Top Lang Disord. 1986. Vol. 7, No. 1. P. 58–69. DOI: 10.1097/00011363-198612000-00008
30. Hughes D.L., McGillivray L., Schmidek M. Guide to Narrative Language: Procedures for Assessment. Austin: Pro-Ed, 1997.
31. Johnston J.R. Thinking about Language: Research to Practice. Eau Claire: Thinking Publications, 2006.
32. Justice M., Bowles R.P., Kaderavek J.N., et al. The index of narrative microstructure: A clinical tool for analyzing school-aged children's narrative performances // Am J Speech-Lang Pat. 2006. Vol. 15, No. 2. P. 177–191. DOI: 10.1044/1058-0360(2006/017)
33. Kertoy M.K., Klupeel Vetler D. The effect of conversational setting on topic continuation in mother-child dyads // J Child Lang. 1995. Vol. 22, No. 1. P. 73–88. DOI: 10.1017/S0305000900009636
34. Kornev A.N., Balčiūnienė I. Fictional narrative as a window to discourse development: A psycholinguistic approach. In: Badio J., editor. Events and Narratives in Language. Frankfurt am Main: Peter Lang Publishing, 2017. P. 171–188.
35. Kornev A.N., Balčiūnienė I. Verbal explication of (intra-)interevent causal relations in the story-teling: Comparative study of primary language-impaired and typically-developed preschoolers. In: Badio J., editor. Focus on Events and Narratives in Language, Psychology, Social and Medical Practice. Lodz: LU, 2020. P. 61–75. DOI: 10.18778/8220-051-5.06
36. McCabe A., Bliss L.S. Patterns of Narrative Discourse: A Multicultural Life Span Approach. Boston, 2003. 212 p.
37. McCabe A., Bliss L.S., Barra G., Bennett M. Comparison of personal versus fictional narratives of children with language impairment // Am J Speech-Lang Pat. 2008. Vol. 17, No. 2. P. 194–207. DOI: 10.1044/1058-0360(2008/019)
38. McTear M. Children's Conversation. Oxford: Blackwell; 1985.
39. Müller U., Jacques S., Brocki K., Zelazo P.D. The executive functionsof language in preschool children. Private Speech, Executive Functioning, and the Development of Verbal Self-regulation. Winsler A., Fernyhough C., Montero I., editors. NY: 2009.
40. Muñoz M.L., Gillam R.B., Peña E.D., Gulley-Faehnle A. Measures of language development in fictional narratives of Latino children // Lang Speech Hear Ser. 2003. Vol. 34, No. 4. P. 332–342. DOI: 10.1044/0161-1461(2003/027)
41. Nelson K. Language in Cognitive Development: The Emergence of the Mediated Mind. Cambridge: CUP, 1998.
42. Nelson K. Young Minds in Social Worlds: Experience, Meaning, and Memory. Cambridge: CUP, 2007. 303 p. DOI: 10.4159/9780674041400
43. Nicolopoulou A. Narrative development in social context. In: Slobin D.I., Gerhardt J., Kyratzis A., Guo J., editors. Social Interaction, Social Context, and Language: Essays in Honor of Susan Ervin-Tripp. Erlbaum, 1996.
44. Nicolopoulou A., Brockmeyer C., de Sá A., Ilgaz H. Narrative performance, peer-group culture, and narrative development in a preschool classroom. In: Cekaite A., Blum-Kulka Sh., Grover V., Teubal E., editors. Children's Peer Talk: Learning from Each Other. Cambridge: CUP, 2014. P. 42–62. DOI: 10.1017/CBO9781139084536.006
45. Ochs E.K., Schieffelin B.B. Language acquisition and socialization: Three developmental stories and their implications. In: Schweder A.A., LeVine R.A., editors. Culture Theory: Essays on Mind, Self, and Emotion. Cambridge: CUP, 1986. P. 276–320.

46. Pearson B.Z., de Villiers P.A. Discourse, narrative, and pragmatics. In: Brown K., Lieven E., editors. Encyclopedia of Language and Linguistics. 2nd ed. Oxford: Elsevier, 2006. P. 686-693. DOI: 10.1016/B0-08-044854-2/00841-5
47. Peterson C.L., Dodsworth P.A. longitudinal analysis of young children's cohesion and noun specification in narratives // J Child Lang. 1991. Vol. 18, No. 2. P. 397–415. DOI: 10.1017/S0305000900011120
48. Shatz M., Watson O'Reilly A. Conversational or communicative skill? A reassessment of two-years-old's behavior in miscommunication episodes // J Child Lang. 1990. Vol. 17. No. 1. P. 131–146. DOI: 10.1017/S0305000900013143
49. Stein N.L., Albro E.R. Building complexity and coherence: Children's use of goal-structured knowledge in telling stories. In: Bamberg M., editor. Narrative Development: Six Approaches. Mahwah: Erlbaum, 1997. P. 5–44.
50. Swets B.J., Matthew E., Gerrig R.J. Individual differences in the scope of speech planning: Evidence from eye-movements // Lang Cogn. 2014. Vol. 6, No. 1. P. 12–44. DOI: 10.1017/langcog.2013.5
51. Tannen D. Gender differences in conversational coherence: Physical alignment and topical cohesion. In: Dorval B., editor. Conversational Organization and its Development. NJ: Ablex Publishing Corporation, 1990. P. 167–205.
52. Tarchi C., Bigozzi L., Pinto G. The influence of narrative competence on mental state talk in kindergarten and primary school children // Brit J Dev Psychol. 2019. Vol. 37, No. 4. P. 535–550. DOI: 10.1111/bjdp.12295
53. Tulviste T., Tõugu P., Keller H., et al. Children's and mothers' contribution to joint reminiscing in different sociocultural contexts. Who speaks and what is said // Infant Child Dev. 2016. Vol. 25, No. 1. P. 43–63. DOI: 10.1002/icd.1921
54. Ullman M.T. The declarative/procedural model of lexicon and grammar // J Psycholinguist Res. 2001. Vol. 30, No. 1. P. 37–69. DOI: 10.1023/a:1005204207369

REFERENCES

1. Averin VA, Vilenskaya GA, Dandarova ZhK, et al. *Psikhologiya cheloveka ot rozhdeniya do smerti: mladenchestvo, detstvo, yunost', vzroslost', starost'*. Rean AA, editor. Saint Petersburg: Prezident-Neva, 2002. 656 p. (In Russ.)
2. Balčiūnienė I, Kornev AN. Linguistic Disfluency in Storytelling: Evidence from Lithuanian- and Russian-speaking Preschoolers. *Pediatr (St.-Peterbg.)*. 2016;7(1):142–146. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED71142-146
3. Vygotskii LS. *Sobranie osnovnykh rabot*. Davydov VV, editor. Moscow: Pedagogika, 1982. (In Russ.)
4. Isaev DN. *Detskaya meditsinskaya psikhologiya: psikhologicheskaya pediatriya*. Saint Petersburg: Rech', 2004. 384 p. (In Russ.)
5. Isenina EI. *Problemy razvitiya dialoga u detei rannego vozrasta. Psikholingvisticheskii analiz slova i teksta*. Ivanovo, 1989. (In Russ.)
6. Kornev AN. Child at the crossroads of two subcultures: development of discourse practices in children. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(3):28–43. (In Russ.)
7. Kornev AN, Balčiūnienė I. Development of genre variability of oral personal discourse in 4–6-year-oldchildren: longitudinal study. *Psikholingvisticheskie aspekty izucheniya rechevoi deyatel'nosti*. 2021;(19):60–71. (In Russ.) DOI: 10.26170/2411-5827_2021_19_05
8. Lisina MI. *Problemy ontogeneza obshcheniya*. Moscow: Pedagogika, 1986. 144 p. (In Russ.)
9. Rubinshtein SL. *Osnovy obshchei psikhologii: uchebnoe posobie*. Saint Petersburg: Piter, 2007. 720 p. (In Russ.)
10. Sedov KF. *Diskurs i lichnost'*. Moscow: Labirint, 2004. 320 p. (In Russ.)
11. Slobin D. Kognitivnye predposylki razvitiya grammatiki. In: Shakhnarovich AM, editor. *Psikholingvistika*. Moscow, 1984. (In Russ.)
12. Yur'ev VV, Simakhodskii AS, Voronovich NN, Khomich MM. *Rost i razvitie rebenka*. Saint Petersburg: Piter, 2007. 272 p. (In Russ.)
13. Applebee A. *The Child's Concept of Story: Ages Two to Seven*. Chicago: University of Chicago Press, 1978.
14. Balčiūnienė I. *Analysis of Conversational Structure from the Perspective of Language Acquisition* [dissertation]. Kaunas, 2009.
15. Balčiūnienė I, Kornev AN. Linguistic disfluency in children discourse: Language limitations or executive strategy? Computational Linguistics and Intellectual Technologies. *Proceedings of the International Conference "Dialogue"*. 2016:59–72.
16. Bates E, Thal D, Finlay BL, Clancy B. Early language development and its neural correlates. In: Boller F, Segalowitz SJ, Rapin I, editors. *Handbook of Neuropsychology*. 2nd ed. 2002. Vol. 8. P. 109–176.
17. Bishop DVM, Donlan C. The role of syntax in encoding and recall of pictorial narratives. Evidence from specific language impairment. *Brit J Dev Psychol*. 2005;23(1): 25–46. DOI: 10.1348/026151004X20685
18. Bishop DVM, Nation K, Patterson K. Language in developmental and acquired disorders: Converging evidence for models of language representation in the brain. *Phil Trans R Soc*. 2014;339. DOI: 10.1098/rstb.2012.0403
19. Bruner JS. From communication to language — a psychological perspective. *Cognition*. 1975;3(3):255–287. DOI: 10.1016/0010–0277(74)90012–2
20. Bruner JS. The ontogenesis of speech acts. *J Child Lang*. 1975;2(1):1–19. DOI: 10.1017/S0305000900000866
21. Bruner JS. Life as narrative. *Soc Res*. 2004;71: 691–710.
22. Carlson SM, Davis AC, Leach JG. Less is more: Executive function and symbolic representation in

preschool children. *Psychol Sci*. 2005;16(8):609–616. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2005.01583.x
23. Clark EV. *First Language Acquisition*. Cambridge: CUP, 2009. DOI: 10.1017/CBO9780511806698
24. Duinmeijer I, de Jong J, Scheper A. Narrative abilities, memory and attention in children with a specific language impairment. *Int J Lan Comm Dis*. 2012;47(5):542–555. DOI: 10.1111/j.1460-6984.2012.00164.x
25. Ervin-Tripp S. Wait for me, Roller-skate. In: Ervin-Tripp S, Mitchell-Kernan C, editor. *Child Discourse. Language, Thought, and Culture: Advances in the Study of Cognition*. NY: Academic Press, 1977. P. 165–188.
26. Foster SH. *The Communicative Competence of Young children: A Modular Approach*. London: Longman, 1990. 238 p.
27. Furman R, Özyürek A. Development of interactional discourse markers: Insights from Turkish children's and adults' oral narratives. *J Pragmatics*. 2007;39(10): 1742–1757. DOI: 10.1016/j.pragma.2007.01.008
28. Halliday MAK, Hasan R. *Cohesion in English*. London: Longman UK Group Ltd, 1976.
29. Hedberg NL, Stoel-Gammon C. Narrative analysis: clinical procedures. *Top Lang Disord*. 1986;7(1):58–69. DOI: 10.1097/00011363-198612000-00008
30. Hughes DL, McGillivray L, Schmidek M. *Guide to Narrative Language: Procedures for Assessment*. Austin: Pro-Ed, 1997.
31. Johnston JR. *Thinking about Language: Research to Practice*. Eau Claire: Thinking Publications, 2006.
32. Justice M, Bowles RP, Kaderavek JN, et al. The index of narrative microstructure: A clinical tool for analyzing school-aged children's narrative performances. *Am J Speech-Lang Pat*. 2006;15(2):177–191. DOI: 10.1044/1058-0360(2006/017)
33. Kertoy MK, Klupeel Vetler D. The effect of conversational setting on topic continuation in mother-child dyads. *J Child Lang*. 1995;22(1):73–88. DOI: 10.1017/S0305000900009636
34. Kornev AN, Balčiūnienė I. Fictional narrative as a window to discourse development: A psycholinguistic approach. In: Badio J, editor. *Events and Narratives in Language*. Frankfurt am Main: Peter Lang Publishing, 2017. P. 171–188.
35. Kornev AN, Balčiūnienė I. Verbal explication of (intra-)interevent causal relations in the story-teling: Comparative study of primary language-impaired and typically-developed preschoolers. In: Badio J, editor. *Focus on Events and Narratives in Language, Psychology, Social and Medical Practice*. Lodz: LU, 2020. P. 61–75. DOI: 10.18778/8220–051–5.06
36. McCabe A, Bliss LS. *Patterns of Narrative Discourse: A Multicultural Life Span Approach*. Boston, 2003. 212 p.
37. McCabe A, Bliss LS, Barra G, Bennett M. Comparison of personal versus fictional narratives of children with language impairment. *Am J Speech-Lang Pat*. 2008;17(2):194–207. DOI: 10.1044/1058-0360(2008/019)
38. McTear M. *Children's Conversation*. Oxford: Blackwell; 1985.
39. Müller U, Jacques S, Brocki K, Zelazo PD. *The executive functionsof language in preschool children. Private Speech, Executive Functioning, and the Development of Verbal Self-regulation*. Winsler A, Fernyhough C, Montero I, editors. NY: 2009.
40. Muñoz ML, Gillam RB, Peña ED, Gulley-Faehnle A. Measures of language development in fictional narratives of Latino children. *Lang Speech Hear Ser*. 2003;34(4): 332–342. DOI: 10.1044/0161-1461(2003/027)
41. Nelson K. *Language in Cognitive Development: The Emergence of the Mediated Mind*. Cambridge: CUP, 1998.
42. Nelson K. *Young Minds in Social Worlds: Experience, Meaning, and Memory*. Cambridge: CUP, 2007. 303 p. DOI: 10.4159/9780674041400
43. Nicolopoulou A. Narrative development in social context. In: Slobin DI, Gerhardt J, Kyratzis A, Guo J, editors. *Social Interaction, Social Context, and Language: Essays in Honor of Susan Ervin-Tripp*. Erlbaum, 1996.
44. Nicolopoulou A, Brockmeyer C, de Sá A, Ilgaz H. Narrative performance, peer-group culture, and narrative development in a preschool classroom. In: Cekaite A, Blum-Kulka Sh, Grover V, Teubal E, editors. *Children's Peer Talk: Learning from Each Other*. Cambridge: CUP, 2014. P. 42–62. DOI: 10.1017/CBO9781139084536.006
45. Ochs EK, Schieffelin B.B. Language acquisition and socialization: Three developmental stories and their implications. In: Schweder AA, LeVine RA, editors. *Culture Theory: Essays on Mind, Self, and Emotion*. Cambridge: CUP, 1986. P. 276–320.
46. Pearson BZ, de Villiers PA. Discourse, narrative, and pragmatics. In: Brown K, Lieven E, editors. *Encyclopedia of Language and Linguistics*. 2nd ed. Oxford: Elsevier, 2006. P. 686-693. DOI: 10.1016/B0-08-044854-2/00841-5
47. Peterson CL, Dodsworth PA. longitudinal analysis of young children's cohesion and noun specification in narratives. *J Child Lang*. 1991;18(2):397–415. DOI: 10.1017/S0305000900011120
48. Shatz M, Watson O'Reilly A. Conversational or communicative skill? A reassessment of two-years-old's behavior in miscommunication episodes. *J Child Lang*. 1990;17(1): 131–146. DOI: 10.1017/S0305000900013143
49. Stein NL, Albro ER. Building complexity and coherence: Children's use of goal-structured knowledge in telling stories. In: Bamberg M, editor. *Narrative Development: Six Approaches*. Mahwah: Erlbaum, 1997. P. 5–44.
50. Swets BJ, Matthew E, Gerrig RJ. Individual differences in the scope of speech planning: Evidence

from eye-movements. *Lang Cogn*. 2014;6(1):12–44. DOI: 10.1017/langcog.2013.5
51. Tannen D. Gender differences in conversational coherence: Physical alignment and topical cohesion. In: Dorval B, editor. *Conversational Organization and its Development*. NJ: Ablex Publishing Corporation, 1990. P. 167–205.
52. Tarchi C, Bigozzi L, Pinto G. The influence of narrative competence on mental state talk in kindergarten and primary school children. *Brit J Dev Psychol*. 2019;37(4):535–550. DOI: 10.1111/bjdp.12295
53. Tulviste T, Tõugu P, Keller H, et al. Children's and mothers' contribution to joint reminiscing in different sociocultural contexts. Who speaks and what is said. *Infant Child Dev*. 2016;25(1):43–63. DOI: 10.1002/icd.1921
54. Ullman MT. The declarative/procedural model of lexicon and grammar. *J Psycholinguist Res*. 2001;30(1): 37–69. DOI: 10.1023/a:1005204207369

◆ Информация об авторах

Ингрида Балчюниене — PhD, доцент кафедры логопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ingrimi@gmail.com

Александр Николаевич Корнев — канд. мед. наук, д-р психол. наук, доцент, заведующий лабораторией нейрокогнитивных технологий НИЦ. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: k1949@yandex.ru

◆ Information about the authors

Ingrida Balčiūnienė — PhD, Associate Professor, Department of Logopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ingrimi@gmail.com

Aleksandr N. Kornev — MD, PhD, Dr. Sci. (Phsichol.), Associate Professor, Head, Dept. of Logopathology, Head, Laboratory of Neurocognitive Technologies. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: k1949@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. ОСОБЕННОСТИ МАНУАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ (СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС)

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- проводить мануальную диагностику патологии молочных желез;
- проводить пункцию узловых образований молочных желез под контролем УЗИ.





Категория обучающихся: врачи акушеры-гинекологи, онкологи, маммологи, хирурги, медицинские работники смотрового кабинета среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 12 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (http://www.icmje.org/recommendations/), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы http://gpma.ru/science/pediatr, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» – «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• **Авторы**. При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN http://ru.translit.ru/?account=bgn.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Matherials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0{,}05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

• **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

• В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

• В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

• Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или "... , et al."). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

– англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, http://www.amamanualofstyle.com) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

– русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisin-og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице http://ru.translit.net/?account=bgn) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1 – С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 91–103. [Shestakova MV. Moderm hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как “British Standard”. Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой http://ru.translit.ru/?account=bgn.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском**.

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: https://journals.eco-vector.com/pediatr, http://pediatr.gpma.ru.