



Pediatrician  
(St. Petersburg)

Том (Volume) 12  
Выпуск (Issue) 5  
2021

ISSN 2079-7850 (Print)  
ISSN 2587-6252 (Online)

# 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. ФГБОУ 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. Красносhekova** — 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. Vasilev** (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: Pediatrician (Saint Petersburg)**

**Abbreviated key title: Pediatrician (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> подписанной 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

е-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. ЗН, оф. I.

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 письменно-го 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. Зауэр** — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

**З.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. Лытава** — 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. Соловьев** — 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. ФГБОУ 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 пиелонефrite у детей ..... 37

М.В. Гавицук, 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. Передерев, 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

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

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

## ◆ ORIGINAL STUDIES

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

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

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

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

М.В. Гавшчук, 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

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

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

Experience of using a neuromonitor during thyroid surgery  
in children ..... 53

## ◆ REVIEWS

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

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

## ◆ CLINICAL OBSERVATION

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

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

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

**◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ***I. Балчюниене, А.Н. Корнев*

- Формирование дискурсивных навыков у детей раннего  
и дошкольного возраста ..... 85

**◆ CLINICAL PSYCHOLOGY***I. Balčiūnienė, A.N. Kornev*

- Discourse acquisition along with the early  
and preschool age ..... 85

**◆ ИНФОРМАЦИЯ**

- Правила для авторов ..... 97      Rules for authors ..... 97

**◆ INFORMATION**



# 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<sup>1</sup>, Ю.П. Успенский<sup>1</sup>, А.М. Сарана<sup>2</sup>, Ю.А. Фоминых<sup>1</sup>, Я.В. Соусова<sup>1</sup>,  
Д.В. Захаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> 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<sup>1</sup>, Yury P. Uspenskiy<sup>1</sup>, Andrey M. Sarana<sup>2</sup>, Yulia A. Fominykh<sup>1</sup>,  
Iana V. Sousova<sup>1</sup>, Dmitry V. Zakharov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> 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 инсулино-резистентностью (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<sup>2</sup> [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 обуславливающих 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<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>).

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<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup>, — 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<sup>2</sup> — 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<sup>2</sup> 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 распространностью 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 ле-

тального 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 A1 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 fazу 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  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), 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 (M1), которые в свою очередь способствуют выработке IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-23 и ФНО- $\alpha$ . 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 обуславливает 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- $\alpha$ , чья концентрация в крови повышена у пациентов с ожирением, замедление экспрессии фосфорилирования субстрата глюкозы за счет ингибирования тирозинкиназы инсулинового рецептора и выработка 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  $\beta$ -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 ремоделирующего типа (M2), подавление его эффектов смещает баланс в сторону повышенного репрограммирования макрофагов в фенотип M1. 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].

В добавок 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 мишениями 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 реaktivность 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 бронхобструкции 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  $\beta$ -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 обуславливает 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 мишней для вируса также выступают протоки и панкреатодуodenальные артерии, что вносит свой вклад в отрицательное действие SARS-CoV-2 на поджелудочную железу. Впоследствии наблюдается

дисфункция  $\beta$ -клеток и нарушается процесс секреции инсулина [38, 48].

Вместе с тем результаты исследований на животных моделях демонстрировали значимость дефицита АПФ2 в прогрессировании нарушений пролиферации  $\beta$ -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 возрастают 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- $\alpha$ , 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 исследовании 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. Наиболее 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 нормативами 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 глюкоззависимой 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<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup>, необходимо решение вопроса о выполнении бariatрической 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 ин-

сулином 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 эзугликемического 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 рассматриваться как один из предпочтительных вариантов гипогликемической терапии. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксидом, 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 средство 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 сблизить 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 антикоагулантной 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 увеличение 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 фибраратами следует приостановить;
- 8) при подозрении на развитие острого почечного повреждения со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии фибраратами 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 ингибиовать 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 kostimулирующих 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 ингибиования 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, paramиксовирусов, 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 антикоагулантной терапии и назначении глюкокортикоидов. 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 глюкокортикоидов 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 глюкокортикоидных 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, варьирующейся, 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, определяющими состав и объем терапии: применение оксигенотерапии, противовирусных средств, антикоагулянтов, глюкокортикоидов, 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 усложняются 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 метаболическое воспаление 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-Kassis 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.1365-9995.2007.01506.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. ID 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. 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.jimmuni.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.diabetestlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>
44. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S., et al. Managing hyperlipidemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK // Atherosclerosis. 2020. Vol. 313. P. 126–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008
45. Kim S.Y., Kumkle 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 DPP4-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-Sánchez 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 M.J.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 lipodystrophy 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 up-regulates 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
  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

## 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, Persianova-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

- 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 SARS-CoV-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. *Atherosclerosis*. 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-Sánchez 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, Sadashivam 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  $\beta$ -cell mass and impairs  $\beta$ -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 secretion and mRNA levels via cyclicAMP in 3T3-L1 adipocytes deprived 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 lipodystrophy 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 non-alcoholic 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



# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

## ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

© Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Е.С. Егорова<sup>1</sup>, А.А. Вильниц<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Горелик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> 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 интракраниальная 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<sup>1,2</sup>, Ekaterina S. Egorova<sup>1</sup>, Alla A. Vilnits<sup>1,2</sup>, Evgeniy Yu. Gorelik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> 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, обуславливает 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 гноевого 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 стеноуз 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 экстракардиальные. В связи с тем что эндотелиальная дисфункция сопровождается изменениями в системе гемостаза, одним из показателей тромбообразования является продукт распада фибрин — 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 кортикуальных и субкортикуальных областях, не диагностируемые при жизни [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., находив-

шихся 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. Применили 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 Омникан 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,  $\chi^2$  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 развивающейся интоксикацией. В 90 % случаев заболевание начиналось с высокой лихорадки, до 39–40 °C, 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 острым началом, бы-

стрым 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  $9,97 \pm 0,57$  кл./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	$9,1 \pm 0,44$	$6,38 \pm 0,34^*$	$4,3 \pm 0,25^*$
3–7 лет / years	55	$9,2 \pm 0,48$	$6,35 \pm 0,35^*$	$4,6 \pm 0,24^*$
12–17 лет / years	20	$7,6 \pm 0,68$	$7,3 \pm 0,65$	$6,9 \pm 0,57$

\*  $p < 0,05$ .

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 ( $n = 100$ )

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 ( $n = 100$ )

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.

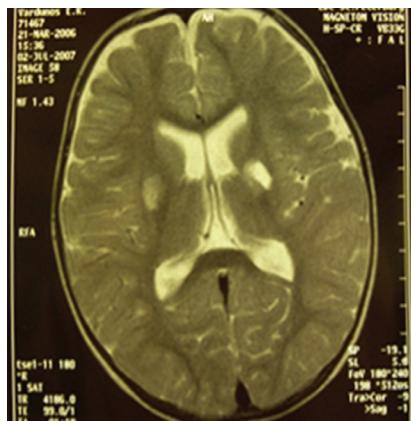
Тяжесть заболевания соответствовала деструктивным изменениям в эндотелии сосудов. При среднетяжелой форме заболевания средние показатели ДЭЦ в остром периоде были достоверно меньше, чем при тяжелой и крайне тяжелой, и составляли  $7,6 \pm 0,71$ ,  $8,9 \pm 0,85$  и  $9,9 \pm 1,08$  кл./мкл соответственно. 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

( $2045,91 \pm 346,00$  мкг/л) и менингококковой этиологии ( $1978,34 \pm 196,24$  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 ( $2031,93 \pm 231,79$  и  $1998,45 \pm 211,33$  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 T2-ВИ. В базальных структурах справа определяется зона высокой интенсивности сигнала размерами  $1,8 \times 1,2 \times 1,4$  см с нечеткими контурами. В базальных отделах слева – лакунарная киста размерами  $1,4 \times 0,9 \times 1,1$  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  $1.8 \times 1.2 \times 1.4$  cm with fuzzy contours is determined. In the basal regions on the left – a lacunar cyst measuring  $1.4 \times 0.9 \times 1.1$  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 % опреде-

лялось 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, T1 и T2-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 гемофильтной и менигококковой 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 выраженному повреждении эндотелия сосудов общепиркуляторного 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 эндотелий-протективным 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 T2-BI 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 обуславливают необходимость назначения в остром периоде ГМ эндотелий-протективных препаратов и препаратов, обладающих антикоагулянтным действием, что позволит улучшить исходы заболевания и сократить 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 Behcet'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 Angitis 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 Ukrayiny. 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. *Neurokhirurgiya 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, protokayushchikh 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 meditsinskaia 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 Behcet'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 pneumo-
- coccal 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/ijnlv19i1.3293
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

**Evgenny 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

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 пиелонефrite 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 A, 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 A) 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 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 иммунофлюoresценции (ООО НПК «Препарат», Россия), с помощью моноклональных антител; CD16-лимоцитов (NK-клетки) — методом проточной цитометрии на проточных цитометрах FACS Canto™ II (Beckton & 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 иммунофлюoresценции 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. Количественные 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 статистиче-

ской 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 ( $\chi^2$ ) 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 ( $\chi^2$  Мак-Нимара), значением критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), 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 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	1,7 [1,41; 2,53]
CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	0,28 [0,21; 0,41]
CD3 <sup>-</sup> /CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>-</sup> /CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	4,99 [4,76; 5,69]
CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	1,43 [1,28; 1,64]
CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	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 / Phagocytic index	9,3 [7,7; 11,90]
CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup> , % [ДИ 95 % / CI 95%]	76,12 [74,45–77,89]
CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup> , % [ДИ 95 % / CI 95%]	12,80 [11,49–14,0]
CD3 <sup>-</sup> /CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , % [ДИ 95 % / CI 95%]	48,09 [47,16–49,02]
CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> , % [ДИ 95 % / CI 95%]	68,28 [66,3–70,76]
CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , % [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<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> у данной категории пациентов. Содержание Т-клеток CD3<sup>+</sup>/CD18<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/CD19<sup>-</sup> 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 ( <i>n</i> = 40)	Контроль (здоровые) / Control ( <i>n</i> = 100)	Критерии / Criteria	<i>p</i>
CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup> , кл./мкл, <i>Me</i> [ $Q_1; Q_3$ ] / CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	1,59 [1,33; 1,94]	2,0 [1,53; 3,3]	<i>U</i> = 1168	<0,001
CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup> , кл./мкл, <i>Me</i> [ $Q_1; Q_3$ ] / CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	0,39 [0,33; 0,45]	0,46 [0,3; 1,15]	<i>U</i> = 1684	0,02
CD3 <sup>-</sup> /CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , % [ДИ 95 %] / CD3 <sup>-</sup> /CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , % [CI 95 %]	40,2 [39,67–40,91]	12,46 [12,01–12,91]	$\chi^2$ = 4333,79 ( <i>df</i> = 1)	<0,001
CD3 <sup>-</sup> /(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , кл./мкл, <i>Me</i> [ $Q_1; Q_3$ ] / CD3 <sup>-</sup> /(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	10,3 [6,6; 17,9]	2,57 [1,29; 5,57]	<i>U</i> = 960	<0,001
CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , % [ДИ 95 %] / CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , % [CI 95 %]	23,37 [21,63–25,11]	27,63 [25,77–29,49]	$\chi^2$ = 10,71 ( <i>df</i> = 1)	0,001
CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , кл./мкл, <i>Me</i> [ $Q_1; Q_3$ ] / CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	0,51 [0,43; 0,61]	0,62 [0,6; 0,65]	<i>U</i> = 792	<0,001
IgG, г/л, <i>Me</i> [ $Q_1; Q_3$ ] / IgG, g/l	11,76 [9,6; 14,2]	9,73 [9,12; 9,95]	<i>U</i> = 1804	<0,001
IgM, г/л, <i>Me</i> [ $Q_1; Q_3$ ] / IgM, g/l	1,9 [0,93; 2,14]	1,26 [0,89; 1,49]	<i>U</i> = 1622	<0,001
Циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. плотн., <i>Me</i> [ $Q_1; Q_3$ ] / Circulating immune complexes, units of optical density	0,06 [0,04; 0,07]	0,08 [0,07; 0,09]	<i>U</i> = 784	<0,001
Фагоцитарный индекс, <i>Me</i> [ $Q_1; Q_3$ ] / Phagocytic index	11,00 [8,5; 11,4]	10,75 [10,5; 11,95]	<i>U</i> = 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, ( <i>n</i> = 40)	После курса Полиоксидония / After Polyoxidonium, ( <i>n</i> = 40)	<i>T</i> -критерий Вилкоксона / <i>T</i> Wilcoxon	<i>p</i>
IgA, г/л IgA, g/l	1,3 [0,77; 1,7]	2,56 [2,25; 3,01]	179,0	<0,001
CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	1,7 [1,41; 2,53]	1,59 [1,33; 1,94]	0,0	<0,001
CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	0,28 [0,21; 0,41]	0,39 [0,33; 0,45]	0,0	<0,001
CD3 <sup>-</sup> /CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>-</sup> /CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	4,99 [4,76; 5,69]	10,3 [6,6; 17,9]	0,0	<0,001
CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	1,43 [1,28; 1,64]	0,92 [0,73; 1,14]	0,0	<0,001
CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , кл./мкл / CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup> , cells in $\mu\text{kl}$	0,29 [0,27; 0,32]	0,51 [0,43; 0,61]	0,0	<0,001
Лимфоциты, кл. $\times 10^9/\text{l}$ / Lymphocytes, cells $\times 10^9/\text{l}$	34,0 [28,0; 45,0]	45,0 [38,0; 48,0]	0,0	<0,001
Лейкоциты, кл. $\times 10^9/\text{l}$ / White blood cells, cells $\times 10^9/\text{l}$	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 ( $\chi^2$ )	<i>p</i>
Фагоцитарная активность нейтрофилов / Phagocytic activity of neutrophils	54,87	68,21	12,02	<0,001
CD3 <sup>+</sup> /CD19 <sup>-</sup>	76,12	69,96	83,11	<0,001
CD3 <sup>-</sup> /CD19 <sup>+</sup>	12,80	16,55	62,01	<0,001
CD3 <sup>-</sup> /CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>	48,09	40,29	46,11	<0,001
CD3 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup>	68,28	41,16	519,0	<0,001
CD3 <sup>+</sup> /CD18 <sup>+</sup>	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<sup>+</sup>/CD19<sup>-</sup> 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<sup>-</sup>/CD19<sup>+</sup>) 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

- Ахмеджанова Н.И., Маматкулов Х.М. Влияние регионарной лимфатической антибиотикотерапии и иммунокоррекции на иммунологические показатели при хроническом пиелонефrite у детей // Нефрология. 2009. Т. 13, № 2. С. 75–80.
- Буряк В.Н., Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., и др. Иммунокорrigирующая терапия при хроническом пиелонефrite в детском возрасте // Современная педиатрия. 2013. № 5. С. 186.
- 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
- Израилов М.И., Алискандиев А.М., Махачев Б.М., и др. Этиологический спектр возбудителей и особенности течения пиелонефrite 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
- Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Ваганова Е.А., и др. Противорецидивный эффект магнитоинфракрасной лазеротерапии и иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием при хроническом пиелонефrite детей // Вятский медицинский вестник. 2009. № 2–4. С. 8–11.
- Иллек Я.Ю., Разин М.П., Зайцева Г.А., и др. Хронический пиелонефрит в детском возрасте. Киров, 2009.
- Колесникова Н.В., Ктянц В.Л. Состояние врожденного и адаптивного иммунитета при обострении хрониче ского пиелонефрита у детей // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 3. С. 54–57.
- Союз педиатров России. Инфекции мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации. Москва: Союз педиатров России, 2018. 24 с.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Печёнина Н.В., Попыканова Ю.В. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты полиоксидония при хроническом пиелонефrite у детей // Пермский медицинский журнал. 2010. Т. 27, № 3. С. 33–38.
- 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.
- 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.
5. Illek YaYu, Zaitseva GA, Vaganova EA, et al. Protivoretsidivnyi ehffekt magnitoinfrakrasnoi lazeroterapii i immunomoduliruyushchei terapii polioksidoniyem pri khronicheskem pielonefrite detei. *Medical news-letter 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. Tsitokinovy 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 ochnovy i covremennye problemy diagnostiki khronicheckogo obstruktivnogo pielonefrita u detei. *Urologia*. 2013;(2):129–134. (In Russ.)
12. Morozov DA, Morozova OL, Zakharova NB. Prichiny i klyuchevye zven'ya patogeneza lokal'nogo vospaleniya v mochevyvodyashchikh putyakh u detei c obstruktivnymi 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 lakoferrina 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 polioksidoniyem pri khronicheskem 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.)

## 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 polioksidoniyem pri khronicheskem pielonefrite detei. *Medical news-letter 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. Tsitokinovy 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 ochnovy i covremennye problemy diagnostiki khronicheckogo obstruktivnogo pielonefrita u detei. *Urologia*. 2013;(2):129–134. (In Russ.)
12. Morozov DA, Morozova OL, Zakharova NB. Prichiny i klyuchevye zven'ya patogeneza lokal'nogo vospaleniya v mochevyvodyashchikh putyakh u detei c obstruktivnymi 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 lakoferrina 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 polioksidoniyem pri khronicheskem 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, Illek YaYu, Lavrov OV. Correction of non-specific 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

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

## 在体外模型实验中比较不同材料的胃造瘘管对损伤因素的影响的研究

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

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

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> 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

**研究现实性。**各种材料制成的各种产品(天然乳胶、硅胶、硅涂胶乳、聚氯乙烯、聚氨酯等)在姑息医学中用作胃造瘘管。它们对破坏因素、微生物环境和感染时间有不同的抵抗力。

**本研究的目的:**在体外模型实验中比较不同材料的胃造瘘管对损伤因素的影响。

**材料与方法。**本实验使用了2根乳胶Pezzer 34号导尿管,2根硅酮包衣乳胶Foley 26 Fr导尿管,2根聚氨酯18 Fr鼻胃探针,2根硅酮牌24 Fr经皮内窥镜保险杠胃造口管。将导管切成50毫米长的碎片,放在有水或0.1M盐酸溶液的密封容器中,在36°C下放置14天。

**结果。**在水和盐酸溶液的影响下,聚氨酯和硅树脂制成的管的质量和线性尺寸的变化很小(0.1—0.5%)。胶乳和涂硅胶乳管的变化是显著的,由于吸水,质量变化了2—12%,长度变化了1—3.5%。对于乳胶材料,干燥后的质量减少(1%),对于聚氨酯材料,由于暴露于升高的温度,线性尺寸减少。

**结论。**根据模型实验的结果,硅树脂和聚氨酯管表现出最低的液体吸收,质量和长度的变化。这表明他们在实验中对损伤因素的抵抗力,所以我们可以推荐由这些材料制成的产品用于胃造口术。乳胶导管表现出最大的液体积累,质量和长度的变化,这使其在临床实践中不实用。

**关键词:**胃造口术;胃造口术管材料;姑息医学。

**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.

## 研究现实性

胃造口术在姑息医学中被广泛用于纠正吞咽困难。胃造瘘管采用Pezzer和Foley导尿管、鼻胃探针和特殊品牌胃造瘘管[1, 3]。

Pezzer导管由天然乳胶制成。Foley导管由乳胶、硅酮或涂有硅酮涂层的乳胶制成。鼻胃探针和品牌胃造瘘管是由聚氯乙烯，硅树脂和聚氨酯制成的。与此同时，聚氯乙烯管更坚硬，而且，根据成分不同，当与盐酸接触时，会释放出有毒物质[2]。

品牌胃造瘘管最初是为胃造瘘而开发和注册的。管的设计在尺寸、附加的锁紧机构和塞方面有所不同。品牌胃造瘘管由硅树脂或聚氨酯制成。它们不是在俄罗斯联邦生产的，而且外国类似产品的成本很高。

品牌球囊式胃造口术喂食管与硅胶Foley导尿管的不同之处在于有一个外部硅胶压板和末端的塞子。在官方经销商的网站上写这篇文章时，一根品牌胃造瘘管的价格是4100卢布，不含运费<sup>1</sup>。在医疗器械商店里，一个Foley硅胶导管的价格大约是150卢布，不含运费<sup>2</sup>。乳胶导尿管的成本要低得多。

品牌胃造瘘管制造商积极宣传他们的产品，敦促放弃使用导尿管。同时，主要的争论是乳胶过敏反应的可能性，没有外固定装置和塞，没有安装在胃腔的导尿管的官方认证<sup>3</sup>。

<sup>1</sup> ART-EKO [Internet]. 访问日期: 2021年3月7日访问模式: [https://art-eco.pro/shop/?SECTION\\_ID=150](https://art-eco.pro/shop/?SECTION_ID=150).

<sup>2</sup> Pharmex Market [Internet]. 访问日期: 2021年3月7日访问模式: [https://pharmex-market.ru/market/rashodnye\\_i\\_perevyazochnye\\_materialy/kateteru\\_foleya/kateter-foleya-inway2-kh-khodovoy/?ymclid=16151181923455296806800001](https://pharmex-market.ru/market/rashodnye_i_perevyazochnye_materialy/kateteru_foleya/kateter-foleya-inway2-kh-khodovoy/?ymclid=16151181923455296806800001).

<sup>3</sup> ART-EKO [Internet]. 访问日期: 2021年3月7日访问模式: <https://art-eco.pro/articles/element.php?ID=1586>

有报道称成功地使用硅涂层的Foley乳胶导管进行胃造口。与硅胶胃造瘘管相比，局部并发症的频率尚未被揭示[3]。

外固定装置和塞子可由经批准用于食品和医疗行业的聚合物制成。St. Petersburg State Pediatric Medical University全科医学系开发了一种外压板（图1），可用于固定各种胃造瘘管，包括硅胶导管。

在制造国产产品之前，有必要确定哪种材料更适合用于制造胃造瘘管。

本研究的目的是在体外模型实验中比较不同材料的胃造瘘管对损伤因素的影响。

## 材料与方法

与St. Petersburg State Pediatric Medical University全科医学系和St. Petersburg State University化学研究所高分子化合物化学系合作，研究了水和盐酸对不同材料的胃造口管的影响：乳胶、硅涂层乳胶、聚氨酯和硅胶。

在实验中，我们使用了：2根Pezzer 34号乳胶导尿管（按导管直径单位外径为11 mm），2根外径8.7 mm的乳胶硅涂层Foley 26 Fr导尿管，2根18Fr聚氨酯鼻胃管（外径6 mm），2根硅胶专有的经皮内窥镜胃造口术管，带有直径为24 Fr（外径为8 mm）的内部保险杠式夹板（图2）。

本实验从经销商处购买品牌胃造瘘管，其余导管通过St. Petersburg State Pediatric Medical University药房购买。

所有的试管都被切成5段，长度为50 mm，称重，在两端做上标记，然后放入装有40 ml水的密封小瓶中（图3）。

在36°C的水中浸泡14天后，用滤纸擦拭试管的部分，重新称重和测量。

称量类似的50 mm的管子，并将其置于0.1 M盐酸溶液中，在36°C下放置14天，之后重复测量。实验结束后，用蒸馏水洗净样品，并在70°C下干燥1天。

## 结果

硅胶管段在36°C温度下暴露14天后，质量变化最小（平均为0.15±0.01%）。

聚氨酯管的重量变化平均为0.52±0.02%。最大重量变化发生在涂有硅胶的乳胶管（平均2.04±0.17%）和乳胶管（平均8.09±0.77%）。在36°C的温度下，在0.1M盐酸溶液中暴露14天后，检测到类似的质量变化。硅胶管的重量平均增加0.08±0.02%，聚氨酯—增加0.40±0.03%，硅涂胶乳—增加3.45±0.16%，胶乳—增加12.79±0.82%。

因此，硅酮和聚氨酯管的材料的吸水率可以忽略不计（小于1%），乳胶管的特点是吸水率高。暴露在酸中会增加乳胶基材料的吸湿性。在70°C的温度下干燥1天后，管段的平均重量下降：硅酮为0.04±0.01%，聚氨酯为0.04±0.03%，涂有硅酮的乳胶为1.26±0.20%，乳胶为0.90±0.02%。

硅胶和聚氨酯管在干燥后的重量损失可以忽略不计，这表明它们的成分是恒定的，对于乳胶基材料，观察到大约1%的重量损失，很可能是由于可溶性乳胶成分的提取。



图1. 在Pezzer导管上设计硅胶外压板

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



图2. 为实验选择的试管，从左到右：2根Pezzer乳胶导管，2根涂硅的Foley乳胶导管，2根带压力板的专有硅胶胃管，2根聚氨酯鼻胃探针

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



图3. 放在水中的胃造口管切片

Fig. 3. Sections of gastrostomy tubes placed in water

在36°C的水中暴露14天后，观察到以下平均长度变化：硅胶、涂硅和乳胶管分别增加了0.54±0.30、0.36±0.40和1.66±0.61%，而聚氨酯管减少了0.15±0.11%。

在36°C下暴露于0.1M盐酸溶液中14天后,观察到以下平均长度变化: 硅胶、涂硅和乳胶管分别增加了0.69±0.49%、1.00±0.52%和3.50±0.57%,而聚氨酯管减少了0.24±0.63%。

在70°C下干燥1天后,大多数管段的平均长度略有下降: 硅胶下降0.03±0.47%,聚氨酯下降1.23±0.63%,乳胶下降0.01±0.78%。同时,涂有硅的乳胶管的截面增加了0.40±0.58%。

观察到的乳胶和硅涂层乳胶管在与水和酸接触时尺寸的增加与发现的它们的吸水率一致。

在聚氨酯管的情况下,记录了长度的减少,在与水和酸接触时不明显,而在干燥后明显(超过1%)。这种现象很可能是由于温度的影响(与液体接触时为36°C,干燥时为70°C),并与聚合物材

料中的松弛现象有关(按分子机制,它与收缩管、PET瓶、聚乙烯薄膜加热时的尺寸变化相似)。在本研究的材料中,只有聚氨酯是热塑性的,所以它是唯一显示出干燥后尺寸明显缩小的材料。由于胶管在正常工作条件下不会暴露在高温下,这种现象可以忽略不计(图4)。

## 讨论

在体外实验中,我们评估了各种物质与水和盐酸相互作用的质量、长度和特性的变化,从而判断在体内与胃液长时间接触发生类似反应的可能性。传统和廉价的乳胶导管在水和酸溶液中表现出最大的液体积聚和长度变化。这是由于乳胶的多孔结构,为微生物的繁殖创造了有利的条件。患者体内乳胶管的»粘化»现象是由于体液和微生物的吸收作用。

与乳胶导管相比,涂有硅酮的乳胶导管的变化较小,但与硅酮导管相比,变化较大。这是由于乳胶在切片的区域没有涂上硅酮,并且在没有保护层的情况下与腐蚀性环境接触的事实。需要注意的是,当使用Foley导管作为胃造瘘管时,导管的顶端被切断,因此,在临床实践中,没有硅胶涂层的乳胶会暴露在胃液中,其变化与实验中相似。

实验中没有研究聚氯乙烯管。由于成分中存在潜在有毒物质的风险,放弃这种材料进行胃造口是更安全的做法。

最耐稀释盐酸胃造瘘管材料是硅酮和聚氨酯。长时间操作聚氨酯产品的可能性似乎不是一个显著的优势,因为文献描述的研究表明,硅酮和聚氨酯饲管[4]感染的风险很高,这决定了需要频繁更换。

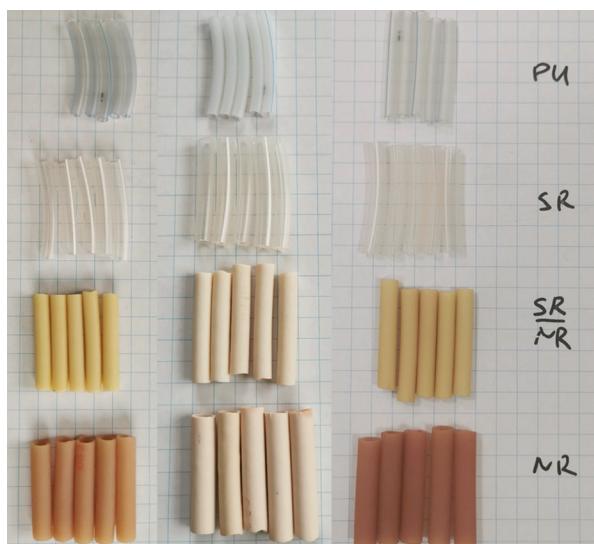


图4. 实验前从左到右的试管切片;在36°C下暴露于0.1M盐酸溶液14天后的试管切片;清洗并在70°C下干燥一天后的管状切片

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

需要更多的临床研究来阐明感染的时机,以及更换胃造瘘管以防止并发症的必要性。因此,St.Petersburg State Pediatric Medical University全科医学系于2021年启动了一个研究项目,即《通过胃造口或探针接受营养的儿童的探针和胃造口管生物膜的微生物景观调查》。

## 结论

根据模型实验的结果,硅树脂和聚氨酯管表现出最低的液体吸收,质量和长度的变化。这表明他们在实验中对损伤因素的抵抗力,所以我们可以推荐由这些材料制成的产品用于胃造口术。

乳胶导管表现出最大的液体积累,质量和长度的变化,这使其在临床实践中不实用。

## 附加信息

**作者贡献。**所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准(所有作者为文章的概念,研究和准备工作做出了重大贡献,并在发表前阅读并批准了最终版本)。

**利益冲突。**作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

**资金来源。**作者声称这项研究没有资金支持。

## 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 klinicheskому питанию.* 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

## 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

## ◆ 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

## ◆ 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

## ◆ Information about the authors

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. Zavjalova – 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

## ◆ Информация об авторах

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

## 儿童甲状腺手术中使用神经监测仪的经验

### EXPERIENCE OF USING A NEUROMONITOR DURING THYROID SURGERY IN CHILDREN

© Alexander V. Gostimsky<sup>1</sup>, A.F. Romanchishen<sup>2</sup>, S.S. Peredereev<sup>1</sup>, K.V. Vabalayte<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> 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

**研究现实性。**甲状腺手术存在并发症风险，并发症加重术后病程，导致患者残疾。这些并发症之一是喉返神经损伤，导致发音障碍，如果双侧病变，则会造成呼吸障碍。

**这项研究的目的是**研究甲状腺手术中使用神经监测的方法学和有效性的特点。

**材料与方法。**本研究对55例儿童甲状腺疾病进行了一系列临床观察。术中监测使用Inomed公司的C2 Nerve Monitor测仪，记录喉返神经电刺激引起的声带动作电位。

**结果。**在手术干预期间的52次观察中，神经监测信号的振幅没有下降。在2个观察中，术中显示与神经过度反应相关的信号振幅下降。在1例观察中，手术结束时无信号，术后期间声带仍能保持活动，可能是术中监测技术失误所致。1例患者术中神经监测信号无变化，但术后出现语音功能异常，3个月内完全恢复。这些变化可能是由于气管插管技术造成的。

**结论。**神经监测是寻找喉返神经的另一种方法，但在任何情况下都不能消除对后者的精细解剖鉴定的需要。

**关键词：**甲状腺；神经监测；喉返神经；儿童。

**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.

### 研究现实性

近年来，甲状腺病理在各地儿童中呈增加趋势[2]。随着甲状腺癌患者数量的增加，Graves病、甲状腺正常结节和中

毒性甲状腺肿的发病率也在增加。目前，儿童期结节性甲状腺肿的发生率为7.7–15%[1, 12]。在大多数情况下，儿童结节性甲状腺肿需要手术治疗[11, 13]。

癌症在甲状腺病理结构中占1.5–3%，被认为是儿童最常见的定位癌，占该年龄段内分泌腺所有恶性肿瘤的50%以上[4,6]。儿童期的一个特点是高分化形式的癌瘤明显占优势。儿童未分化甲状腺癌的报道在文献中是罕见的[7]。从新生儿到青少年，所有年龄段的儿童都有分化癌的描述。然而，甲状腺癌在10岁以上的儿童中最常见。研究了儿童甲状腺上皮对电离辐射影响的高敏感性。据发现，由于1986年切尔诺贝利核电站的事故，在俄罗斯的一些地区，儿童和青少年的甲状腺癌发病率增加了50倍[10]。需要一种多学科的方法来治疗儿童癌症。在高质量的肿瘤科医师、细胞科医师、组织学医师、放射诊断医师、耳鼻喉科医师、神经科医师和其他专家的团队合作下，可使绝大多数病人获得治愈[1]。

弥漫性毒性甲状腺肿(DTG)是一种自身免疫性甲状腺疾病，具有遗传易感性，特征是甲状腺激素分泌过多和弥漫性甲状腺肿大。在儿童，弥漫性毒性甲状腺肿发生的频率为0.3–1:100 000。大多数弥漫性中毒性甲状腺肿影响青少年，但任何年龄的儿童都可能患病。最常见的疾病发生在13–16岁。弥漫性毒性甲状腺肿在儿童甲状腺病理中的发生率为10–15%。保守治疗弥漫性毒性甲状腺肿并不总是能治愈患者。通过药物治疗，患

者的康复率仅为20–25%，而并发症发生率为0.2–30%。儿童使用放射性碘的安全性尚未得到明确的研究。与此同时，这种疾病复发的风险在年轻人中明显更高。对于大多数儿童弥漫性毒性甲状腺肿的治疗，通常采用手术治疗[3]。

目前，各种微创技术正被积极引入甲状腺外科手术实践中。随着内镜手术技术的发展，在成人甲状腺手术中广泛使用内镜和机器人技术进行微创干预。在成人实践中，从中位宫颈入路获得的视频辅助干预以及从腋窝和乳晕旁入路获得的内窥镜干预已经成为最普遍的方法[5,8]。在儿科手术实践中引入微创甲状腺手术技术是一个时间问题。任何微创干预腺体需要仔细监测喉返神经(RLN)[9]。即使在为甲状腺疾病进行的传统手术中，也有可能损害喉返神经，表现为喉部肌肉麻痹，随后出现声音和呼吸障碍。视觉化并保留喉返神经是甲状腺手术的一个基本阶段(图1)。

由于喉返神经位置的解剖学变异性，儿童喉返神经的直径小，以及对地形解剖学知识的缺乏，寻找神经可能是困难的。术中神经监测有助于确认神经，减少神经损伤的风险，并在手术结束时评估其功能安全性。该方法是基于记录由神经电刺激引起的动作电位，表现为声带的运动，这种效果记录在设备的屏幕上和纸质记录器上(图2)。

## 材料与方法

2018年以来，St. Petersburg State Pediatric Medical University第三外科根据俄罗斯联邦卫生部的命令，对在儿童甲状腺手术中引入术中喉返神经监测进行了临床试验。评估由一个由高素质专家组成的多学科小组进行：一名肿瘤外科医生、一名细胞学家、一名组织学家、一名放射诊断师和一名耳鼻喉

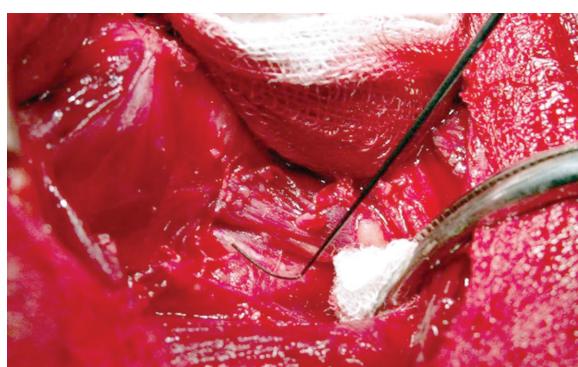


图1. 喉返神经的可视化

Fig. 1. Visualization of the recurrent laryngeal nerve

科医生。Inomed公司的C2 Nerve Monitor测仪是用来进行术中监测的(图3)。

该仪器记录了由电刺激喉返神经引起的声带动作电位。该设备包括一个肌电图监测器、一个连接器装置、一个刺激电极和用于将其固定在气管内的特殊电极(图4)。

连接在插管上的一段电极需要与声带接触,当用特殊的触针刺激神经时,可以记录手术中的声带收缩。只要电极位置正确,神经完好,监视器屏幕上就会出现一条反映动作电位的曲线。在喉返神经监测期间进行手术干预时,由于去极化肌肉松弛剂会阻断神经肌肉传导,麻醉师只能使用短效肌肉松弛剂[14,15]。在手术中,对喉返神经进行搜索和成像,然后用2 mA的双极电极进行刺激。功能健全神经刺激后的反应显示在监测屏幕上,并伴有声音信号。评估了喉返神经的振幅和潜伏期[15]。

术中监测已被用于55次手术。所有患儿在术前和术后第2–5天都接受了纤维喉镜检查(图5)。

研究组中的儿童年龄从3岁到17岁不等,平均年龄为 $15 \pm 1.2$ 岁。男孩为12人(21.8%),女孩为43人(78.2%),比例为1:5。8名(14.6%)儿童的甲状腺乳头状瘤是手术的原因。在31个(56.3%)病例中,对单发的腺瘤进行了手术。在9个(16.4%)病例中发现了多个腺瘤。



图4. 插管上的电极

Fig. 4. The electrode on the intubation tube

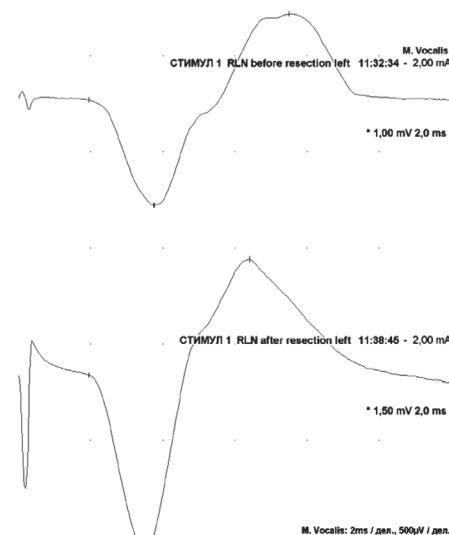


图2. 神经监测方案

Fig. 2. Neuromonitoring Protocol



图3. Inomed公司的C2 Nerve Monitor测仪

Fig. 3. The device Nerve Monitor C2 company Inomed



图5. 纤维喉镜检查

Fig. 5. Fibrolaryngoscopy

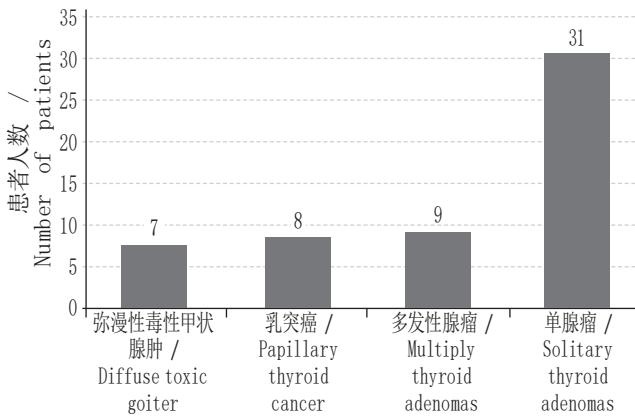


图6. 甲状腺疾病的结构

Fig. 6. Structure of thyroid diseases

7名(12.7%)儿童因弥漫性毒性甲状腺肿进行了手术治疗(图6)。

21名(38.1%)患者选择了甲状腺切除术作为手术。对其余34例(61.9%)进行了偏侧甲状腺切除术。在8例甲状腺乳头状癌患者中,甲状腺切除术辅以中央淋巴结切除术(图7)。

## 结果与讨论

在手术干预期间的绝大多数观察(52例手术)中,神经监测信号的振幅没有下降。

在2个术中观察显示信号振幅下降。同时,术后患儿无呼吸、发声功能障碍的临床表现。术后第2天行纤维喉镜检查,发现干预侧声带活动受限。根据纤维喉镜检查,一名患者在14天后恢复了韧带活动能力,另一名患者在2个月后恢复了韧带活动能力。这些变化可能是由于对神经的过度牵引所致。

在1个病例中,在为滤泡性腺瘤进行的偏侧甲状腺切除术中,发现手术结束时电刺激神经信号消失。术后未见呼吸和发声功能障碍。第3天行纤维喉镜检查,未见韧带活动受限。术中完全没有信号,术后声带仍能保持活动,可能是术中监测技术失误所致。

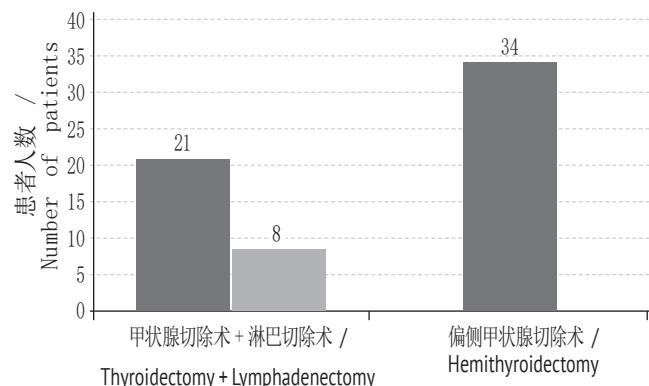


图7. 甲状腺病理中外科干预的数量

Fig. 7. The volume of surgical interventions for thyroid pathology

1例甲状腺乳头状癌患儿,术中神经监测信号无变化,但术后出现语音功能异常。第2天的纤维喉镜检查显示其中一条韧带的活动度有限。这些变化可能是由于气管插管技术造成的。3个月后对照纤维喉镜检查显示韧带活动完全恢复,声带功能恢复。

## 结论

神经监测是寻找儿童喉返神经的一种有效和安全的附加方法,但在任何情况下,它都不能取消对后者的精细解剖鉴定的需要。术中神经监测可减少无意神经损伤的风险,特别是在儿童实践中,后者体积较小。

## 附加信息

**作者贡献。**所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准(所有作者为文章的概念,研究和准备工作做出了重大贡献,并在发表前阅读并批准了最终版本)。

**利益冲突。**作者声明,没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

**资金来源。**作者声称这项研究没有资金支持。

## 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, Ogrizko 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 khirurgicheskemu 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 zhelezы u detey. [Dissertation abstract]. Obninsk: 2010. 24 p. Available from: <https://medical-diss.com/medicina/ultrazvukovaya-diagnostika-i-kompleksnoe-lechenie-opuholevoy-patologii-schitovidnoy-zhelez-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. Romanishen AF, Gostimskiy AV. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie uzlovykh novoobrazovaniy shchitovidnoy zhelezы v detskom i yunosheskom vozraste. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1998;(4):66–69. (In Russ.)
7. Romanishen AF, Gostimskiy AV. Rak shchitovidnoy zhelezы u detey i podrostkov v usloviyah 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 takтика v lechenii obrazovaniy shchitovidnoy zhelezы. In: Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennykh 100-letiyu vysshego meditsinskogo obrazovaniya na Urale, 50-letiyu organizatsii sluzhby detskoj 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 neuro-monitoring. Proceedings of the 1st World Congress on Neural Monitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery. Krakow; 2015. P. 26.

## 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., Передерев 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 опухоловой 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-zhelez-u-detey> Дата обращения: 02.12.2021.

5. Майстренко Н.А., Ромашенко 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. Ромашенко 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., Желенина 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., Сергиенко 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–E89. DOI: 10.1002/lary.24781
16. Starczewska A., Brol M., Żołnowska A. Advantages of rocuronium bromide in thyroid surgery with neuro-monitoring. Proceedings of the 1st World Congress on Neural Monitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery. Krakow, 2015. P. 26.

#### ◆ 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:vabalayte@bk.ru)

#### ◆ 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:vabalayte@bk.ru)



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

© Л.А. Алексеева<sup>1</sup>, Е.В. Макаренкова<sup>1</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Т.В. Бессонова<sup>1</sup>, А.А. Жирков<sup>1</sup>, Н.Е. Монахова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> 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-мишениях. 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<sup>1</sup>, Elena V. Makarenkova<sup>1</sup>, Natalia V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, Tatiana V. Bessonova<sup>1</sup>, Anton A. Zhirkov<sup>1</sup>, Nina E. Monakhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> 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 эндотелиаль-

ных клеток, снижает цитотоксическую активность клеток, стабилизируя мембранны 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, обуславливающих 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 ( $281,82 \pm 29,63$  нмоль/л) и пневмониях ( $320,78 \pm 35,69$  нмоль/л) по отношению к группе сравнения ( $203,21 \pm 28,39$  нмоль/л) [15]. При этом установлено, что максимальное повышение ( $420,62 \pm 81,73$  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. Гипокортизolemия 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 ( $297,17 \pm 188,9$  и  $518,7 \pm 125$  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 ( $361,3 \pm 151$  и  $434,03 \pm 102,8$  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 слабо выраженной 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 повышен [ $Me$  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 обуславливает 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 гормонсintéзирующих 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 ( $5487,62 \pm 34,5$  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 ге-

патите 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 А, В, С, Д. Установлено, что адекватная реакция стрессорных систем при гепатитах А, В, С, Д сопровождается повышением кортизола в 3–4 раза в остром периоде ( $911,39 \pm 84,12$  нмоль/л у девочек и  $896,26 \pm 96,26$  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<sup>+</sup> 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 НРА. 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  $761,1 \pm 75,0$  нмоль/л при энтеровирусном менингите до  $1594,4 \pm 183,9$  нмоль/л при гнойном

менингите) по сравнению с контрольной группой ( $342,3 \pm 13,6$  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 ( $2150,3 \pm 191,2$  нмоль/л) по сравнению с вирусным энцефалитом ( $931,6 \pm 225,8$  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 интрапекального 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. Кобриной. 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 иммунологическая 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 глюокортикоидов // 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 глюокортикоидной резистентности в структурах головного мозга при стресс-индированных 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. Сайдов 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. Нейроиммunoэндокринология: 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. Иммунокоррекция 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 adrenocorticotropic 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 adrenocorticotrophic 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. Adrenocorticotrophic 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

- 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
- Balikin VF. Kliniko-prognosticheskoe znachenie profilei gormonal'nogo i immunnogo statusov pri virusnykh hepatitakh u detei. *Children infections*. 2003;(1): 20–23. (In Russ.)

3. Gaiton AK, Kholl DzhEh. *Meditinskaya 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 ostryimi bakterial'nymi meningitami. *Meditinskie novosti*. 2018;(11):87–90. (In Russ.)
10. Kotlyarova SI, Gritsai IV. Neiroehndokrinnaya adaptatsiya i immunologicheskaya 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 pnevmoniymi 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 Chelyabirskoi oblasti*. 2017;3(2):71–74. (In Russ.)
17. Samottrueva 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, Krievsheyenko 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 ostryimi meningitami razlichnoi ehtiologii. *Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny*. 2015;15(4):117–119. (In Russ.)
20. Sokhan AV, Kozko VN, Burma Yal, 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. Shirshov SV, Lopatina VA. Changes in the parameters of immune status and cortisol level in children with recurrent obstructive bronchitis. Immune correction with polyoxidonium. *Meditinskaya 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 meningo-coccal 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 adrenocorticotropic 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 adrenocorticotrophic 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. Adrenocorticotrophic 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. Makarenko – 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*



## 关于如何在地方性疫源地以外的儿童中怀疑兔热病的研究

### HOW TO SUSPECT TULAREMIA IN A CHILD OUTSIDE THE ENDEMIC FOCUS

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

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Children's Polyclinic No. 30, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> 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

兔热病是由土拉弗朗西斯菌 (*Francisella tularensis*) 引起的一种急性人畜共患的自然发生的病灶性疾病，有多种传播机制。人类通过各种方式感染，主要是通过昆虫叮咬（蚊子、蜱虫）、直接接触受感染的动物和吸入。该病的特点是高烧、中毒、入口处的炎症变化和区域淋巴结炎。由于缺乏特殊的临床表现（发热、中毒、区域性淋巴结炎），早期怀疑兔热病往往很困难。即使在流行地区，大多数病例被诊断为急性呼吸道病毒感染、淋巴结炎和起源不明的发热，导致启动病因治疗的时间较晚。本文介绍了一个13岁儿童的兔热病的临床病例，该病例在患病初期被误诊。只有全面的流行病学史（在流行区停留，被蚊子叮咬）以及对临床和实验室数据的正确评估，才能在第18天将兔热病纳入鉴别诊断，并通过检测血清中抗土拉菌病抗体的最高滴度来确认。因此，在发病率低的背景下，特别是在儿童时期，所有专业的医生都缺乏警惕性，导致诊断过晚，结果是具体治疗开始得晚。所有长期发热并伴有起源不明的淋巴结炎的儿童，如果曾在兔热病易发区，应进行专门检查，以发现轻度和陈旧的疾病形式。

**关键词:** 兔热病；儿童；淋巴腺炎；诊断。

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, intoxication, 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 etiopathic 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 18<sup>th</sup> 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.

## 绪论

兔热病是由土拉弗朗西斯菌 (*Francisella tularensis*) 引起的一种急性人畜共患的自然发生的病灶性疾病，有多种传播机制。在全球范围内，北美（美国）、欧洲（瑞典、芬兰）和亚洲（土耳其）的病例数最多[8,12,13,15]。在俄罗斯联邦，最活跃的兔热病自然病灶位于中欧部分、西北地区和西西伯利亚。该流行病主要涉及生活在这些爆发区的农村人口。然而，2013年8月至9月在汉特-曼西伊斯克发现了一次重大疫情，涉及1005人，包括157名儿童[3]。近年来，该病例的感染一直处于散发性水平，长期平均发病率为0.07。此外，病例数量呈积极趋势，这是在动物中出现动物流行病表现的区域采取有效预防措施（主要是免疫接种）的结果[4]。圣彼得堡不属于兔热病的流行地区。然而，据俄罗斯联邦消费者权益保护和公益监督局领土管理部门数据，每年登记的输入病例有5至13例，其中包括儿童。

人类通过各种方式感染，主要是通过昆虫叮咬、直接接触受感染的动物和吸入。潜伏期从几小时到21天不等，但大多数感染者在3–5天内发病[1]。由于缺乏特殊的临床表现（发热、中毒、区域性淋巴结炎），早期怀疑兔热病往往很困难[9]。即使在流行地区，大多数病例被诊断为急性呼吸道病毒感染、淋巴结炎和原因不明的发热[5]，导致启动病因治疗的时间较晚。

儿童淋巴结病成为各科医生（儿科医生、传染病医生、外科医生、肿瘤医生、血液科医生等）最常就诊的原因之一。文献表明，75%的病例是局部的

（颈部、腹股沟、腋窝、锁骨上），25%是全身的淋巴结受累[2]。淋巴结是人体免疫系统的一部分，参与许多传染性、自身免疫性、代谢性和恶性疾病的病理过程。因此，为了做出诊断，对病人的记忆进行详细的研究和彻底的临床检查是必要的。

诊断时必须考虑的一个重要方面是病程。大多数急性淋巴结病（2周后消失）是传染性的，而淋巴结的长期肿大可由肿瘤（淋巴瘤、白血病、实体瘤）、免疫（肉芽肿病、风湿和淋巴增生性疾病、淋巴细胞增生症等）或代谢性（代谢性疾病、等）疾病[14]。

感染是儿童周围淋巴结增加的最常见原因。全身性淋巴结病常与病毒性病因（巨细胞病毒、Epstein-Barr病毒、HCV6感染、腺感染、肠感染、HIV感染、细小病毒B19感染等）。此外，耶尔森菌病、支原体病、衣原体病、布鲁氏菌病、结核病、弓形虫病、弓形虫病等多腺病也存在。淋巴结肿大常合并肝脾肿大。局限性淋巴结病通常由细菌感染引起。双侧颈淋巴结受累为白喉、A组链球菌感染（如伴扁桃体炎）的特征，单侧病变发生在口腔、鼻腔、鼻窦感染引起的厌氧和革兰氏阴性菌群[11]。医生应特别注意腋窝、腹股沟、肘窝或腘窝淋巴结的单侧肿大，这是猫病、莱姆疏螺旋体病、兔热症的特征。在典型病例中，主要影响发生在感染部位的皮肤上，病原体从那里通过淋巴途径渗透到区域淋巴结，引起它们的炎症（区域淋巴结炎）。有关前往流行地区旅行、儿童与动物（猫、野兔、野兔子、啮齿动物）接触和昆虫叮咬（蜱虫、蚊子、马蝇等）的详细

信息有助于鉴别诊断。然而，区域淋巴结炎可能没有局部病变的迹象[腺型土拉菌病，无红斑莱姆疏螺旋体病][1,7]，由于医生对这些感染缺乏警惕性，使得在疫点以外的临床诊断非常困难。

在这方面，我们在此介绍一例儿童的腺性兔热病病例。

## 临床观察

一名13岁的男孩子于2020年8月15日急性发病，体温38.5°C，主诉身体虚弱。接下来的两天，发烧高达39.5°C，昏昏欲睡，身体虚弱，流鼻涕。他接受了对症治疗，没有咨询医生。2020年8月18日（发病第4天），由于接触了COVID-19，他被送入圣彼得堡市儿童临床医院传染病科。

入院时认为病情中度，体温持续达39.0°C，有中毒症状（嗜睡、食欲减退）。检查时，皮肤颜色正常，没有皮疹。鼻内浆液性分泌物。口咽粘膜充血明显，腭扁桃体呈I度，腔隙内有脓性积液，无斑块。两侧腹股沟淋巴结肿大，直径1.5 cm，有弹性，无痛。其余几组周围淋巴结未见肿大。肺部听诊有异常的呼吸音，无喘息。呼吸频率是每分钟20次。心音响亮，有节奏，心率每分钟90。触诊时腹部柔软无痛，可进行深层触诊。肝、脾未触及。排便正常。排尿无异常，尿量轻。脑膜和局灶性症状呈阴性。

2020年8月18日实验室检查，临床血液分析发现杆状中性粒细胞略有增加，最高达8%，红细胞沉降速度加快，最高达25 mm/h（表1），生化指标在正常范围内，一般尿液分析未见病理。未

检测到聚合酶链反应（PCR）从鼻咽分离的SARS-CoV2 RNA等呼吸道感染病原体的遗传物质（两次，间隔48小时）。根据胸部器官的计算机断层扫描，肺部未发现任何病变。

根据临床和实验室资料，诊断为：急性呼吸道病毒感染，急性鼻咽炎，中度；疑似COVID19的动态观察（2020年8月17日推定接触）。进行复杂的治疗：抗病毒治疗（umifenovir 200 mg，每天4次口服，持续5天，干扰素 $\alpha$  2b，每天5次，每次1000 IU，连续5天）和对症疗法（盐酸羟咪唑0.1%，每鼻道1剂，每日3次，连续5天）。考虑到临床血检的变化，患者给予头孢曲松1.0 g，每日2次，静脉滴注，连续5天。

在治疗的背景下，患儿病情好转，体温恢复正常，卡他综合征停止。然而，腹股沟淋巴结仍然肿大。患者因急性呼吸道病毒感染临床康复，于病程第10天出院。医生建议：在地区儿科医生的监督下，遵守隔离，直至隔离结束（至2020年8月31日）。

出院后2天（发病第12天），体温再次回升至37.4°C，左侧腹股沟淋巴结出现疼痛。患者的父母没有咨询医生，自行开了布洛芬，剂量为200毫克，每天一次。然后，在一周内，他继续有亚发热，虚弱，食欲不振，腹股沟淋巴结增加持续。

在发病第18天（2020年9月1日）COVID-19隔离结束时，向居住地的儿童综合医院的传染病医生咨询。经医生检查，患者病情满意，发热高达37.3°C。皮

表1 / Table 1

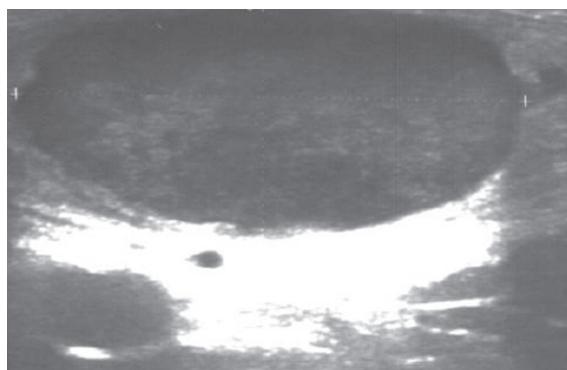
## —13岁兔热病患儿的实验室动态研究结果

The results of laboratory studies of a 13-year-old child with tularemia in dynamics

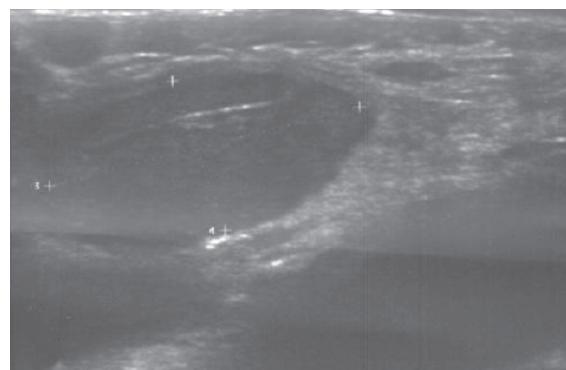
指标 / Indicator	日期 / Date			
	2020年8月8日 / 18.08.2020	2020年9月2日 / 02.09.2020	2020年9月8日 / 08.09.2020	2020年9月14日 / 14.09.2020
临床血液检查 / Clinical blood test				
血红蛋白, g/L / Hemoglobin, g/l	141	130	129	137
红细胞, $\times 10^{12}/\text{l}$ / Erythrocytes, $\times 10^{12}/\text{l}$	4.91	5.15	4.8	5.1
血小板, $\times 10^9/\text{l}$ / Platelets, $\times 10^9/\text{l}$	276	386	325	248
白细胞, $\times 10^9/\text{l}$ / Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	8.6	11.6	9.1	7.1
杆状中性粒细胞, % / Rod neutrophils, %	8	6	3	4
分段中性粒细胞, % / Segmented neutrophils, %	36	55	37	51
淋巴细胞, % / Lymphocytes, %	45	28	46	41
单核细胞, % / Monocytes, %	9	10	10	2
嗜酸性粒细胞, % / Eosinophils, %	1	1	3	2
嗜碱性粒细胞, % / Basophils, %	1	0	0	0
红血球沉降率, mm/h / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	25	44	18	6
血液生化检验 / Blood chemistry				
丙氨酸氨基转移酶, U/L / Alanine aminotransferase, U/l	15.8	10	18	-
天门冬氨酸氨基转移酶, U/L / Aspartate aminotransferase, U/l	34.0	13	23	-
总蛋白, g/L / Total protein, g/l	75.5	65.4	78.0	-
白蛋白, g/L / Albumin, g/l	38.9	35.8	-	-
葡萄糖, mmol/L / Glucose, mmol/l	5.3	4.7	4.0	-
肌酐, $\mu\text{mol/L}$ / Creatinine, $\text{mcmol/l}$	69.9	72.5	102.0	-
尿素, mmol/L / Urea, mmol/l	5.8	3.9	4.7	-
总胆红素, mmol/L / Total bilirubin, mmol/l	15.9	11.4	13.5	-
C-反应蛋白, mg/l / C-reactive protein, mg/l	1.7	1.9	2.2	-

肤颜色正常，没有皮疹。腹股沟淋巴结有所增加：右侧达2.0厘米，有弹性，无痛，左侧达3.5厘米，有弹性，触诊时敏感，淋巴结上方的皮肤没有变化。其余各组外周淋巴结均在正常范围内。耳鼻喉科和胸部器官没有发现病理变化。腹部触诊发现肝脏大小从肋弓边缘下增加到+1.5厘米，脾脏无触及。排便正常，排尿正常。脑膜和局灶性症状呈阴性。根据临床资料，初步诊断为腹股沟淋巴结炎，不明原因发热。在综合门诊安排检

查：临床血液分析、尿常规分析、超声检查腹腔和腹股沟淋巴结、血液PCR检测爱泼斯坦-巴尔DNA病毒和巨细胞病毒、血清学检测假结核、肠道耶尔森菌病、支原体和衣原体感染、弓形体病、莱姆疏螺旋体病、肺结核病会诊。然而，一项对记忆数据的详细研究显示，2020年7月至8月，该儿童正在卡累利阿共和国度假，当地人口中登记了兔热病病例，该男孩的母亲在停留在同一地区后于2012年患上兔热病。结果发现，在2020年8月



a



b

图. 13岁兔热症患儿腹股沟淋巴结超声检查: a—左侧淋巴结肿大, 边缘清晰, 实质结构不均匀, 有高回声和低回声包涵体; b—右侧淋巴结未增大, 实质结构和周围组织无变化

**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

表2 / Table 2

#### 一名13岁兔热症患儿的特殊血清学检查结果(重复检查)

Results of specific serological examination of a 13-year-old child for tularemia over time

血清学试验 / Serological tests	日期 / Date			
	2020年9月2日 / 02.09.2020	2020年10月16日 / 16.10.2020	2020年12月14日 / 14.12.2020	2021年2月26日 / 26.02.2021
兔热症诊断的凝集反应 / Reaction agglutination with tularemia diagnosticum	1 : 800	1 : 200	阴性 / Negative	阴性 / Negative
诊断性贫血的被动血凝反应 / Passive hemagglutination reaction with tularemia diagnosticum	1 : 10240	1 : 5120	1 : 100	阴性 / Negative

10日, 即出现首发症状前5天, 患儿左腹股沟被蚊虫叮咬。考虑到流行病学资料, 另外安排对兔热病血症进行血清学检测。

发病第24天(2020年9月7日), 患儿综合门诊感染科再次检查: 亚温持续, 左侧腹股沟区淋巴结肿大3.5 cm, 右侧肿大2.0 cm。触诊时, 左侧淋巴结敏感, 可移动, 未焊在一起, 周围组织及上方皮肤无变化。其余各组淋巴结未见肿大。耳鼻喉科和胸部器官没有发现病理变化。肝肿大至+1.5 cm, 未触及脾脏。排便、排尿无异常。脑膜和局灶性症状呈阴性。根据2020年9月2日(发病第19天)的实验室检查结果: 在临床血液检测中, 血沉加速至44 mm/h

(表1); 腹部器官超声显示小肝肿大, 但没有改变实质的回声结构; 腹股沟淋巴结的超声检查显示, 左侧淋巴结增大至3.9×1.5×3.0厘米, 边缘清晰, 不平整, 实质结构为异源性, 有高、低血清包涵体, 周围组织无变化(见图, a), 右侧淋巴结增大至2.1×1.0厘米, 实质结构和周围组织均无变化(b)。2020年9月2日血清学检查显示抗兔热病抗体滴度高: 在凝集反应中—1:800(诊断滴度1:400及以上)[6], 在被动血凝反应中—1:10240(表2)。根据临床、流行病学和实验室资料诊断为兔热症(腺状, 严重程度轻)。为了进一步治疗和检查, 患者在市儿童医院传染病科接待处住院。

另外在医院进行仪器检查（心电图、腹部器官超声），由专家（眼科、耳鼻喉科）对患者进行检查，未发现病理改变。患者接受了抗生素治疗（阿米卡星250毫克，每天两次，肌肉注射，共7天），益生菌（利奈克斯1粒，每天3次，共7天）和对症治疗。治疗结果显示，临床和实验室动力学良好：体温、肝脏和腹股沟淋巴结大小正常化，临床血液分析指标（表1）。在病程第32天因兔热症康复出院。

1个月、3个月和5个月后，居住地的传染病专家对该男孩进行检查时，他的病情保持稳定，没有任何抱怨，其周围淋巴结的大小也在正常范围内。在对照组的血清学结果中，观察到抗土拉菌抗体的滴度逐渐下降（表2）。6个月后，患儿退出医务室观察。

## 结论

在我们观察的病人中，疾病开始是非典型的：体温升高，中毒迹象，腹股沟淋巴结孤立增加，临床血检细菌性质的炎症改变。由于对土拉弗朗西斯菌缺乏敏感性，使用头孢菌素组的抗生素治疗无效，而氨基糖苷类、氟喹诺酮类和四环素类被推荐作为土拉菌病的致因治疗，大环内酯类（特别是阿奇霉素）可作为的替代治疗[10]。只有在疾病发生的第18天彻底收集流行病学病历（待在流行地区，蚊虫叮咬），才能将兔热病纳入鉴别诊断范围，并确认在血清中检测到抗土拉菌病抗体的最高滴度。使用对土拉弗朗西斯菌有效的氨基糖苷类药物（阿米卡星）治疗，使儿童的临床症状迅速消退和恢复。

因此，上述临床病例证实，需要仔细收集病史，包括流行病学，对所有临床症状进行有效的动态评估，及时进行全面的实验室诊断。所有长期发热并伴有起源不明的淋巴结炎的儿童，如果曾在兔热病易发区，应进行专门检查，以发现轻度和陈旧的疾病形式。

## 附加信息

**作者贡献。**所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准（所有作者为文章的概念，研究和准备工作做出了重大贡献，并在发表前阅读并批准了最终版本）。

**利益冲突。**作者声明，没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

**资金来源。**作者声称这项研究没有资金支持。

## 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, Dobrovolskij 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-jepridiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federaciji v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad / Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. Moscow; 2020. 299 p. (In Russ.) Available from: [https://www.rosspotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=14933](https://www.rosspotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933)
5. O sostojanii sanitarno-jepridiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Respublike Karelija v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad / Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zash-

- hity prav potrebitelj i blagopoluchija cheloveka po Respublike Karelija. Petrozavodsk; 2020. 173 p. (In Russ.)
6. Syrova NA, Tereshkina NE, Devdariani ZL. Current State of Tularemia Immunodiagnosis. *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. Epidemiologicheskij nadzor. Available from: [http://12.rospotrebnadzor.ru/bytag2/-/asset\\_publisher/x85V/content/tularemija](http://12.rospotrebnadzor.ru/bytag2/-/asset_publisher/x85V/content/tularemija). (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
  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](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/tularemija](http://12.rospotrebnadzor.ru/bytag2/-/asset_publisher/x85V/content/tularemija). 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>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей. Учебник. 4-е изд. / под ред. В.Н. Тимченко. Санкт Петербург, 2012. С. 526–533.
1. Педиатр. 2021. Т. 12. Вып. 5 / Pediatrician (St. Petersburg). 2021;12(5) eISSN 2587-6252

- [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-020.html.](http://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 Rino 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

#### ◆ 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. Koschavtseva – 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

#### ◆ 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-боксированым 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

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

## 患有伴侣逆行射精的不孕患者体外受精和妊娠的成功结果

### 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

临床观察显示成功治疗一对夫妇的结果。一名患有多发性躯体病理（下肢静脉曲张，胆石症，慢性胆囊炎）的患者在她的第一次婚姻中有2个正常的生育。在2018年的第二次婚姻中（结婚62年的丈夫发现性腺机能减退、隐精子症、逆行性射精），她接受了胞浆内精子注射，结果导致未发育的妊娠，并刮除了宫腔。2019年，在第4次怀孕期间（冷冻电镜断层成像技术），因慢性胎盘功能不全伴严重的胎盘血流障碍、非免疫性胎儿水肿，在怀孕第28周剖宫产。孩子在出生的第7天死亡。由于剖腹产术后子宫疤痕薄弱，在2020年接受了腹腔镜检查、宫腔镜检查和子宫成形术。第5次怀孕是在用丈夫从射精后的尿液中提取的精子进行体外受精后发生的。在怀孕39周时接受了剖腹产，生下一个男孩，体重3710克，身长52厘米，阿普加评分为8/9。分娩时没有出血，术后也很顺利。该名妇女分娩后第5天出院，状况良好，检查正常。婴儿的检查结果正常，用母乳喂养。

**关键词:** 男性不育；女性不孕；体外受精；IVF；射精之后尿液中的精子。

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 4<sup>th</sup> pregnancy (CryoET), cesarean section (CS) at 28<sup>th</sup> week of pregnancy for chronic placental insufficiency with severe blood flow disorders in the placenta, nonimmune fetal dropsey. The child died on the 7<sup>th</sup> 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, 5<sup>th</sup> pregnancy occurred after IVF with her husband's sperm taken from post-ejaculatory urine. At 39<sup>th</sup> 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 postoperative period was smooth. She was discharged home on the 5<sup>th</sup> 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.

## 绪论

有15%的已婚夫妇有过不孕症，诊断为没有怀孕，有规律的性行为，一年以上没有使用避孕措施。同时，不孕问题可能与一方或双方的生殖功能异常有关。

女性不孕的原因是多种多样的，有证据表明，在生殖系统器官保留手术后，女性子宫内膜的卵巢储备和着种性降低，需要在使用辅助生殖技术（ART）之前进行额外的激素矫正治疗[2,4]。

许多作者注意到，在30岁以上患有各种妇科和躯体疾病的妇女中，使用体外受精(IVF)技术时，妊娠并发症(子痫前期、早产和手术分娩、胎儿糖尿病性胎病)的发生率很高。同时，经妊娠前准备，并发症发生率降低[1,3]。

男性不育可为原发性或继发性，其原因是多方面的：糖尿病、甲状腺疾病伴精子发生障碍、精索静脉曲张、感染、损伤、饮酒、化疗、环境因素等[6,8]。

在0.3–2%的病例中，男性不育与精子(射精)进入膀胱时膀胱括约肌功能受损有关。这种情况被称为逆行射精，在某些情况下，只有在使用辅助生殖技术之前从伴侣的尿液中获取精子，伴侣才有可能怀孕[5]。这些观察主要出现在国外文献中[7,9]。

## 病例报告

S.患者，36岁，2017年根据男性因素诊断为女性不孕，一直在接受治疗。2018年，卵胞浆内单精子注射(ICSI)后，在8–9周时出现了未完成的妊娠，并进行了子宫腔刮宫。2019年，第4次怀孕(冷冻电镜断层成像技术)，因慢性胎盘功能不全伴有严重的胎盘血流障碍、非免疫性胎儿积水(双侧胸腔积水、心包积水等)在怀孕28周进行剖宫产(CS)。婴儿出生时1200克，身长35厘米，阿普加评分为1/2，在第7天死亡。术中因出血行双侧子宫动脉上行支结扎术。失血量为2500 ml，通过自体血、捐赠的血液和血浆进行输血。2020年诊断CS术后子宫瘢痕薄弱，行子宫瘢痕成形术。

第二任丈夫出生于1959年，身体健康。第一次婚姻中结婚了大约30年，没

有孩子。泌尿科医生对他进行了检查，诊断为性腺机能减退，隐匿精子症，逆行射精。

这名妇女在第五次做试管婴儿后才成功怀孕。从2021年2月15日至2021年3月17日，她在St.Petersburg State Pediatric Medical University辅助生殖技术部接受治疗。该妇女在超声监测下接受诱导超排卵、卵母细胞穿刺术(2021年2月26日)(有3个卵母细胞)，用卵胞浆内单精子注射受精(丈夫的精子通过尿液离心获得)，培养3个胚胎，胚胎移入子宫(2021年3月3日)，后来随诊。

## 胚胎学家关于丈夫精子的方案结果

接受患者射精后的尿液与经阴道穿刺伴侣卵巢的过程相结合。尿液被初步碱化(pH值为7.2–7.8)，患者在手术前一天服用1茶匙小苏打，每天3次。患者没有完全排空膀胱，在一个无菌容器中收集了射精后的尿液，容器中含有10 ml的Flushing medium培养基(Origio, 丹麦)。将尿液在300 g下离心15分钟。射精后的尿液离心沉淀物用SupraSperm密度梯度(Origio, 丹麦)进行处理。

1、在试管中制备具有密度梯度的培养基，将1 ml具有密度梯度的55% (v/v)的培养基分层放置在1 ml具有密度梯度的80% (v/v)的培养基上。

2、将1 ml升沉淀物放在准备好的有密度梯度的培养基上，以300 g离心15分钟。

3、通过仔细移液将沉淀物重悬于5毫升富集的Flushing medium培养基中(以帮助消除密度梯度的培养基污染)，并以200 g离心机离心10分钟。

4、通过仔细移液，将最终沉淀物重新悬浮在富集的Flushing medium培养基中，并测定浓度和流动性。

5、经阴道穿刺伴侣卵巢的手术后5小时，进行卵胞浆内单精子注射。在经阴道穿刺卵巢的过程中，获得了3个卵母细胞复合体，并在计划的手术前30分钟进行透明质酸酶溶液(SynVitro Huadase, Origio, 丹麦)和机械移液(135微米硬毛细管直径)。

6、评估卵母细胞的成熟程度，并从射精后的预先准备好的部分中取出可活动的精子，进行胞浆内注射精子的程序。

7、将卵母细胞置于SAGE1-Step培养基中进一步培养(Origio, 丹麦)，置于多气片培养箱中的4孔片中。受精后20小时，评估卵母细胞是否存在代核。进一步培养的时间长达5天。在超声监测下，使用K-Jets导管(Cook)，在胚胎发育的第5天将其移植到患者的子宫腔。

其他资料在患者进入IVF-ICSI计划的3个月前，患者对从射精后尿液中获得的精子进行了冷冻保存。

该患者从11周开始在产前诊所登记怀孕。第一和第二孕期的超声检查没有显示任何病变，在第三孕期(2021年9月13日)发现了一个2.2-3.2 mm的术后子宫疤痕。妊娠期38周零2天时，她被送入St. Petersburg State Medical University高等教育联邦国家预算教育学院围产期中心，身体状况满意，可进行计划手术分娩。剖腹产是在硬膜外麻醉下进行的，没有出现并发症，

失血量为600毫升。男性胎儿，体重3710克，身长52厘米，阿普加评分为8/9。病人的术后过程很顺利。该名妇女分娩后第5天出院，状况良好，检查正常。

## 结论

在这对不孕夫妇中，男性(性腺功能低下、隐性精子症、逆行射精)和女性(躯体疾病、不孕症、子宫瘢痕)都有在试管婴儿期间出现不利结果的风险因素。由于高质量的辅助生殖技术方案和对病人的管理，由此产生的妊娠导致了安全的围产期结果。

## 附加信息

**作者贡献。**所有作者都确认其作者符合国际ICMJE标准(所有作者为文章的概念，研究和准备工作做出了重大贡献，并在发表前阅读并批准了最终版本)。

**利益冲突。**作者声明，没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

**资金来源。**作者声称这项研究没有资金支持。

## 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 sakhnym 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, Balerzia 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, Yogeve L, Hauser R, et al. Retrograde ejaculation. *Hum Reprod*. 1994;9(3):381–386. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138513
- 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. Миширина 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., Balerzia 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., Yogeve L., Hauser R., et al. Retrograde ejaculation // *Hum Reprod*. 1994. Vol. 9, No. 3. P. 381–386. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138513

## 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,

### ◆ 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

### ◆ 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

## ◆ Information about the authors

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 Gynecology. 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

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 Perinatology. 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

## ◆ Информация об авторах

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

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



## 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., Корnev 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 «нarrативного 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 состояния 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

© Ingrīda 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 sub-topics: 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 реципиентности 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 реципиентности 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 реципиентным. 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 ситуацию 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 модификации 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 указаний, 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 дедуш-

ка» [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 – Attempt – 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 (пропуск действия), цели и действия (пропуск результата),

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, взросłość, 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. Шахнорович. 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 functions of 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., Kyrtzis 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. 2<sup>nd</sup> 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
55. Isenina El. *Problemy razvitiya dialoga u detei rannego vozrasta. Psikholingvisticheskii analiz slova i teksta*. Ivanovo, 1989. (In Russ.)
56. 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.)
57. Kornev AN, Balčiūnienė I. Development of genre variability of oral personal discourse in 4–6-year-old children: longitudinal study. *Psikholingvisticheskie aspekty izucheniya rechevoi deyatelnosti.* 2021;(19):60–71. (In Russ.) DOI: 10.26170/2411-5827\_2021\_19\_05
58. Lisina MI. *Problemy ontogeneza obshcheniya*. Moscow: Pedagogika, 1986. 144 p. (In Russ.)
59. Rubinshtein SL. *Osnovy obshchey psikhologii: uchebnoe posobie*. Saint Petersburg: Piter, 2007. 720 p. (In Russ.)
60. Sedov KF. *Diskurs i lichnost'*. Moscow: Labirint, 2004. 320 p. (In Russ.)
61. Slobin D. Kognitivnye predposylki razvitiya grammatiki. In: Shakhnarovich AM, editor. *Psikholingvistika*. Moscow, 1984. (In Russ.)
62. Yur'ev VV, Simakhodskii AS, Voronovich NN, Khomich MM. *Rost i razvitiye rebenka*. Saint Petersburg: Piter, 2007. 272 p. (In Russ.)
63. Applebee A. *The Child's Concept of Story: Ages Two to Seven*. Chicago: University of Chicago Press, 1978.
64. Balčiūnienė I. *Analysis of Conversational Structure from the Perspective of Language Acquisition* [dissertation]. Kaunas, 2009.
65. 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.
66. 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.
67. 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
68. 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
69. Bruner JS. From communication to language – a psychological perspective. *Cognition.* 1975;3(3):255–287. DOI: 10.1016/0010-0277(74)90012-2
70. Bruner JS. The ontogenesis of speech acts. *J Child Lang.* 1975;2(1):1–19. DOI: 10.1017/S0305000900000866
71. Bruner JS. Life as narrative. *Soc Res.* 2004;71: 691–710.
72. Carlson SM, Davis AC, Leach JG. Less is more: Executive function and symbolic representation in

## REFERENCES

1. Averin VA, Vilenskaya GA, Dandarova ZhK, et al. *Psichologiya 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 psichologiya: psichologicheskaya pediatriya*. Saint Petersburg: Rech', 2004. 384 p. (In Russ.)
5. Isenina El. *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-old children: longitudinal study. *Psikholingvisticheskie aspekty izucheniya rechevoi deyatelnosti.* 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 obshchey 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 razvitiye 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-telling: 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 functions of 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, Kyrtzis 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: Cekaitė 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*. 2<sup>nd</sup> 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 socio-cultural 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



## 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 представляющей 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 информации, 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](mailto:nl@eco-vector.com) или через online-формы <http://gpm.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, Materials 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 общепринятым 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 (пристатьевом 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 назначением 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 bland 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, Shereme'teva 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 (автоматическая 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., Хайтов 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 sakharного 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. Modern hypoglycemic 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-poliklinicheskem 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 высыпается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литер А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.