



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. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E.N. Imanyitov — 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. Krasnoshekhova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Выходит 6 раз в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

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-ri.ru>
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Шенин Е.В. (генеральный директор)

Рельева Н.Н. (выпускающий редактор)

Смирнова И.В. (корректор)

Еленин В.А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;

тел: (812) 784-97-51

e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 12,75.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 2-544-IV.

Подписано в печать 28.10.2021

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

И.А. Горьковская — 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. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Н. Татевян — 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. Mikiritchian — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

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

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

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

Особенности поражения сосудистого русла при гнойных
менингитах у детей 27

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

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

*М.В. 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. Передереев, К.В. Вабалайте*

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

◆ ОБЗОРЫ

*Л.А. Алексеева, Е.В. Макаренко, 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. Кошавцева, Н.В. Шведовченко*

Как заподозрить у ребенка туляремию вне эндемичных
очагов 71

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

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

◆ EDITORIAL

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

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

◆ ORIGINAL STUDIES

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

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

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

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

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

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

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

Experience of using a neuromonitor during thyroid surgery
in children 53

◆ REVIEWS

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

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

◆ CLINICAL OBSERVATION

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

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

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

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

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

Формирование дискурсивных навыков у детей раннего
и дошкольного возраста 85

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

Discourse acquisition along with the early
and preschool age 85

◆ **ИНФОРМАЦИЯ**

Правила для авторов 97

◆ **INFORMATION**

Rules for authors 97



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

© Dmitry O. Ivanov¹, Yury P. Uspenskiy¹, Andrey M. Sarana², Yulia A. Fominykh¹, Iana V. Sousova¹, Dmitry V. Zakharov¹

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

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

Received: 10.08.2021

Revised: 21.09.2021

Accepted: 27.10.2021

This review examines the main aspects of the course of a new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome, provides up-to-date statistics on morbidity and mortality. Abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension and dyslipidemia, which form the metabolic syndrome, are independent factors of a severe course of infection with a high risk of developing SARS, various complications, mainly the development of acute respiratory distress syndrome, extrapulmonary systemic inflammation and, finally, death. During the period of anti-epidemic measures, children turn out to be the most vulnerable in terms of losing the rational, healthy stereotypes of nutrition, regulation of "screen time", responsible planning of study time and leisure, regular and intense physical activity. It requires increased attention of doctors, teachers and rehabilitation specialists to the problem maintaining the commitment of children and parents to a healthy lifestyle. Based on the formed concept of the presence of common links in the pathogenesis of the development of metabolic disorders and the infectious process, the authors identified the most significant issues of therapy and rehabilitation of this category of patients. Taking into account the need of patients for psychological adaptation of the past illness and increasing their resistance to stressful situations, within the framework of providing a personalized approach to the management of patients, may require timely diagnosis of anxiety-depressive disorders with the appointment of appropriate therapeutic measures.

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

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

© Д.О. Иванов¹, Ю.П. Успенский¹, А.М. Сарана², Ю.А. Фоминых¹, Я.В. Соусова¹, Д.В. Захаров¹

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

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

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

Поступила: 10.08.2021

Одобрена: 21.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

В обзорной статье рассматриваются основные аспекты течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом, приводятся актуальные статистические данные о заболеваемости и смертности. Абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и дислипидемия, формирующие метаболический синдром, являются независимыми факторами тяжелого течения инфекции с высоким риском развития атипичной пневмонии, разнообразных осложнений, преимущественно, развития острого респираторного дистресс-синдрома, внелегочного системного воспаления и, наконец, наступлением летального исхода. В период противоэпидемических мероприятий дети оказываются наиболее уязвимыми в плане утраты важнейших рациональных, здоровых стереотипов питания, регламентирования «экранного» времени, ответственного планирования

учебного времени и досуга, регулярных и интенсивных физических нагрузок, что требует повышенного внимания врачей, педагогов и специалистов по реабилитации к проблеме сохранения приверженности детей и родителей здоровому образу жизни. Основываясь на сформированном представлении о наличии общих звеньев в патогенезе развития метаболических нарушений и инфекционного процесса, авторы выделили наиболее значимые вопросы терапии и реабилитации данной категории больных. Учитывая потребность пациентов в психологической адаптации перенесенной болезни и повышении их устойчивости к стрессовым ситуациям, в рамках обеспечения персонализированного 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.

METABOLIC SYNDROME AND COVID-19

According to data compiled by The Center for Systems Science and Engineering, based at Johns Hopkins University, as of July 2, 2021, more than 182 million cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection were globally registered, and nearly 4 million people had lethal outcomes [24]. The global spread of the coronavirus disease 2019 (COVID-19), new coronavirus infection, predetermined the offset in the direction of research activities toward studying the conditions for the occurrence, ways, and mechanisms of the disease spread to determine and implement the most effective preventive and anti-epidemic measures. In this pandemic, in addition to the currently identified biomedical, sociopsychological, and economic problems, the predicted stagnation of the epidemiological transition due to a change in the structure of mortality in the global population is no less important, which highly necessitates the revision of prevailing ideas about the examined pathological conditions. In the meta-analyses conducted to assess the characteristics of the clinical manifestation and outcomes of coronavirus infection among patients with comorbid pathology, the most unfavorable prognostic course of the disease was noted in persons with metabolic disorders, which are characterized by common pathogenetic mechanisms, such as metabolic syndrome (MS).

Obesity is a fundamental factor that triggers a cascade of metabolic disorders, and its pathogenesis is closely related to insulin resistance (IR). Based on available statistics, obesity is diagnosed in, on average, 20%–30% of the population of economically developed countries. According to the emerging tendency, by 2025, body mass index (BMI) will exceed 30.0 kg/m² in 1 of 5 people [57]. In 2019, approximately 352 million people aged 20–64 years and 1 of 5 (approximately 111 million) people aged >65 years had an established diagnosis of type 2 diabetes mellitus (DM). By 2030, these indicators are estimated to affect 417 and 195 million people, respectively [43].

The analysis of possible factors in 2020, associated with the risk of coronavirus infection, conducted by Fan et al. [28] at the Veterans Health Administration (Washington), was one of the first reports that formed the basis of the hypothesis that obesity is associated with a more severe course of COVID-19, and 10.5% of 10,131 patients with a positive polymerase chain reaction test for the presence of RNA virus in nucleic acid preparations were overweight [28]. Nevertheless, data obtained could not be extrapolated completely to the US population due to the aspects of the sample formation. A cohort study of nearly 400 thousand cases of SARS-CoV-2 infection in the UK, which assessed the conditions that influenced the need for hospitalization, had provided more information. Obesity and low physical activity were identified among major factors that presumably cause more pronounced disease symptoms with a high risk of complications that consequently require inpatient treatment. The relative risks (RRs) calculated based on the data obtained for these indicators were 1.32 (95% confidence interval [CI] 1.10–1.58) and 2.05 (95% CI 1.68–2.49), respectively [33]. In a study of 9905 patients seeking medical care in outpatient and inpatient facilities in Sweden, a threefold increase in the risk of a complicated COVID-19 course was found among patients with obesity [7]. The results of the Spanish cohort study, which included 2226 cases, indicated a high probability of lethal outcomes (in approximately 50% of cases) in representatives of the described category of patients [5].

The finding that excess body weight is an aggravating factor of the course of COVID-19 was also evidenced by data presented by researchers from several countries. According to Rottoli et al. (Italy) [64] and Steinberg et al. [78] (USA), the incidence of indications for inpatient treatment was two times higher in patients with obesity. Moreover, the probability of hospitalization in the resuscitation and intensive care unit (ICU), need for artificial pulmonary ventilation (APV) device,

and lethal outcomes of serious adverse events in such patients were 5–6 times higher [64].

Results of the statistical analysis of data from New Yorkers aged <60 years diagnosed with COVID-19, published by Petrilli et al. [59], revealed that those with BMI of 30–34.9 and >35 kg/m² had 1.8 and 3.6 times higher probability, respectively, of being hospitalized in the ICU. In the study by Simonnet et al. (France) [74], the calculated odds ratio for the APV use was 7.36 (95% CI 1.63–33.14) if the patient had grade II obesity (BMI >35 kg/m²).

An important aspect revealed during a detailed consideration of this problem was an increased probability of severe COVID-19 and lethal outcome not only in patients with obesity but also in those with BMI >25 kg/m². A comparative analysis performed by Cai et al. [18] showed an increase in the probability of severe COVID-19 by 1.84 times (95% CI 0.99–3.43) in patients who were overweight and by 3.40 times in those with BMI >30 kg/m² (95% CI 1.40–2.86). An analysis of information about the disease course on 8.29 million patients in the UK, provided by general practitioners, showed that an overweight status increased the probability of a severe disease that requires intensive care by 67% and by nearly 3 times in patients with BMI >30 kg/m² [37].

At the beginning of 2021, based on the information collected from about a hundred studies (i.e., 40 systematic reviews and >20 meta-analyses) covering the populations of China, USA, and several European countries, the assumption of the effect of obesity on the severity of COVID-19, probability of ICU hospitalization, and need for APV was not only finally confirmed, but a global assessment of the dependence of mortality rates (per 100 thousand populations) on adult people who were overweight was performed. Correlation analysis of data reported by more than 160 countries revealed a noticeable direct relationship between these variables and a correlation coefficient r of 0.547 ($p < 0.001$) in countries where the proportion of the population with BMI >25 kg/m² was <50%. To extrapolate the data to other countries, a linear transformation was performed; as a result, the relationship found became closer ($r = 0.703$). Based on this, an increase in the number of people who were overweight of up to 50% in the working-age population was the threshold value at which the weighted average mortality rate increased from 4.5 to 66.8 cases per 100 thousand people.

The economic well-being of countries does not explain this tendency, as evidenced by the calcu-

lations of the World Obesity Federation, as in a comparative analysis of three representative groups, which, depending on the indicators of gross domestic product per capita and parity purchasing power, were expressed in US dollars, were distributed among 157 countries. Moreover, the relationship between the prevalence of obesity and the frequency of lethal outcomes from COVID-19 was registered in all groups [23].

A similar pattern was noted when collecting data on the course of COVID-19 in patients with IR. The results of a retrospective study of 451 patients with DM or newly diagnosed hyperglycemia indicated that an uncontrolled increase in blood glucose levels was associated with prolonged hospital stay and the risk of lethal outcome. However, two circumstances limited the use of the data, namely, during the study, the probability of uncontrolled glycemia due to COVID-19 was not considered, and a more detailed comparative analysis was not performed to determine type 1 and type 2 DM [15]. Another retrospective study presented the trends described, as the in-hospital mortality rate was lower in patients with well-controlled blood glucose concentrations (from 3.9 to 10.0 mmol/L) than in those with blood glucose levels >10.0 mmol/L, and the adjusted hazard ratio (HR) was 0.14 (95% CI 0.04–0.60) [92].

Furthermore, some published data refuted the assumption that the level of glycated hemoglobin (HbA1c) is associated with the probability of an adverse disease outcome in patients with type 2 DM, and the presence of which affected the severity of COVID-19 pneumonia [19]. A meta-analysis of 30 studies with a total of 6452 patients showed that in combination with age and presence of arterial hypertension (AH), type 2 DM increases the risk of severe disease by 2.45 times (95% CI 1.79–3.35) and lethal outcome by 2.12 times (95% CI 1.44–3.11) [41].

By contrast, the major population-based OpenSAFELY study, which pooled the information on primary health care for more than 17.2 million patients with COVID-19 with subsequent registration, showed that any type of DM is an independent risk factor of lethal outcomes, as the adjusted HRs were 1.95 (1.87–2.07) for patients with HbA1c >7.5% and 1.31 (95% CI 1.24–1.37) for those with HbA1c <58 mmol/mol [85].

In a cohort study, the risk of lethal outcomes in patients with type 2 DM as a result of acute respiratory distress syndrome or other complications was significantly higher in patients with HbA1c >7.6% and increased in direct proportion

to the growth of this indicator. For example, with HbA1c of 7.6%–8.9%, the HR coefficient was 1.22 (95% CI 1.15–1.30), while with HbA1c of 9.0%–9.9%, it increased up to 1.36 (95% CI 1.24–1.50). An important aspect was also the exposed inverse relationship between HbA1c values and mortality rate after reaching a threshold value of <48 mmol/mol (6.5%). Moreover, the risk ratio was significantly higher in young and middle-aged patients with type 2 DM than in patients aged >70 years, whereas in patients with type 1 DM, no such association with age was noted [39, 78].

Chinese studies have also found that diabetes can be regarded with a high degree of probability as one of the determinants of COVID-19 with severe clinical manifestations, atypical pneumonia, high risk of complications, and, consequently, lethal outcomes [31, 50, 86, 89], whereas a newly diagnosed hyperglycemia was a more unfavorable prognostic factor than a long history of DM [15, 75, 77].

AH and lipid metabolism disorders are equally significant in the aggravation of prognosis in patients with COVID-19 [44]. The aggravated course of COVID-19 in patients with AH was the most common comorbid pathology, as evidenced by the results of an analysis of 5700 patients hospitalized for COVID-19 in New York, and 56.6% of these patients had elevated blood pressure (BP) values or an established AH. Obesity was a rarer comorbid pathology, which accounted for 41.7% of cases, and DM was revealed in 33.8% of the patients examined [61].

Similar data are presented in a retrospective study where AH was registered in 49% of patients with confirmed COVID-19 [29], similar to 50% of the deceased patients with AH who used APV and were in the ICU, according to Xie et al. [87]. A comparative analysis of the frequency of ICU hospitalization showed the predominance of AH as the most common comorbid pathology in this cohort [17, 81]. In the previously mentioned OpenSAFELY study, analysis of the change in the risk of lethal outcomes in patients with hypertension, taking into account the patient's age, revealed higher mortality in patients aged <70 years, whereas the concomitant effect of factors such as DM and obesity contributed to a decrease in the HR coefficient to 0.97 (95% CI 0.92–1.01) [85]. In some way, the association of AH with severe COVID-19 could be due to age or a severe pathological condition, which caused an increase in BP; therefore, it was not possible to regard AH as an independent predictor of indications of intensive treatment and increased risk of lethal outcomes.

Dyslipidemia is also associated with severe COVID-19; according to a meta-analysis of nine studies with 3663 cases, lipid metabolism disorders are associated with a nearly two-fold increase in the RR of an adverse outcome (1.39; 95% CI 1.02–1.88), being dependent on predictors such as age, male sex, and AH [11].

One of the arguments for the significance of dyslipidemia is based on the results of an assessment of 5279 patients with COVID-19 (NY, USA). Among them, patients with increased lipoprotein concentrations in the blood needed inpatient treatment more often (26% of all hospitalized patients), while the proportion of patients with hyperlipidemia was 11% of all mild COVID-19 cases. Among hospitalized cases, a similar pattern was noted, that is, the number of people with high blood lipid levels, discharged from the hospital and transferred to the ICU, was 24% compared with 27%, respectively [59].

A detailed examination of each cholesterol fraction separately revealed certain trends, that is, low concentrations of high-density lipoproteins (HDL) and high levels of triglycerides (TG) in the patient's blood, according to Masana et al. [53], can be considered a marker of the severity of the inflammation process and consequently a severe disease course. On the contrary, a 10 mg/dL increase in serum HDL or apolipoprotein A1 is associated with an approximately 10% reduction in the risk of COVID-19 [53]. According to various sources, the concentrations of low-density lipoproteins (LDL) in the blood before infection were significantly higher. Thus, in a retrospective analysis by Fan et al. [27], the level of LDL decreased to an average of 2.5 mmol/L with disease progression and returned within the range of reference values by recovery or irreversibly decreased to an average of 1.1 mmol/L until the lethal outcome. The results of the study of predictors of 30-day mortality, which included 654 cases, indicated relatively lower blood levels of total cholesterol and LDL of the deceased throughout the disease course. The correlation and multivariate analysis showed strong feedback with inflammation markers and a direct relationship with the lymphocyte count and ratio for lethal outcomes within 30 days after hospitalization, equal to 1.94 (95% CI 1.14–3.31), with a decrease in the LDL concentration in the blood to ≤ 69 mg/dL. Since such a course persisted for the first 7 days, LDL levels during this period could be regarded as a predictor of the further disease course [10].

Wang et al. [82] reported that the levels of total cholesterol, HDL, LDL, and TG in the blood of

patients with confirmed COVID-19 were significantly lower than those in the comparison group, namely, an average of 3.76 versus 4.65 mmol/L ($p = 0.031$), 0.78 versus 1.37 mmol/L ($p < 0.001$), 2.63 versus 2.83 mmol/L ($p < 0.001$), and 1.08 versus 1.21 mmol/L ($p < 0.001$), respectively. Moreover, lower blood concentrations of lipoproteins were recorded in patients with a complicated disease course [82].

Hu et al. [40] in a retrospective study of 597 patients found that HDL levels begin to decrease only in extremely severe infection, and similar results were obtained in another study [83]. In addition, during primary infection, the concentration of HDL was lower than in patients with secondary infection; thus, a hypothesis was proposed about the involvement of HDL in the cellular regulation of immune response.

Lipoproteins were suggested to affect SARS-CoV-2 replication, internalization, and activation of the immune system; therefore, a change in their blood level can be used in the indirect assessment of treatment efficiency [63]. The latter assumption can be supported by the evidence that when comparing the blood concentration of lipoproteins of patients at the time of hospitalization and 3–6 months after discharge, there was a tendency toward normalization of lipid metabolism, which corresponded to the radiological signs of partial resolution of changes in the lungs [12, 46]. Thus, each component of MS can be considered an independent factor in severe disease with a high risk of atypical pneumonia, various complications, and lethal outcome.

RELATIONSHIP MECHANISMS

COVID-19 can be roughly considered a process consisting of four phases, and phase 1 involves the primary manifestation of symptoms. The most common clinical manifestations at this phase are general weakness, dry cough, and fever. Depending on the conditions, phase 1 can proceed to phase 4 (period of recovery and restoration) and phase 2 (development of an inflammatory process in the lungs and pneumonia). In accordance with the absence or presence of a pneumonia-associated hypoxic condition, phase 2 is distinguished into 2a and 2b. At the onset of phase 2b, the patient should be hospitalized. This phase can be replaced by phase 3 or immediately by a period of convalescence bypassing it. The development of respiratory distress syndrome, a syndrome of extrapulmonary systemic inflammation, which is often accompanied by shock, angioparesis, respiratory failure,

cardiopulmonary collapse, myocarditis, and acute kidney injury, characterizes phase 3 of the pathological process. It appears to be the most prognostically unfavorable variant of the disease course, associated with high risks of lethal outcomes. Based on the foregoing, MS is one of the most significant conditions contributing to the onset of phase 3 [73]. Based on currently available information on the pathogenesis of COVID-19, several mechanisms can be proposed to explain the described aspects of the disease course in patients with MS.

First, the pathogenetic justification for the formation of such dependence is an impairment of the para- and autocrine functions of adipose tissues due to a change in its structure and predominance of the visceral component. This is manifested as hypertrophy of adipocytes, which are actively involved in the production of tumor necrosis factor- α (TNF- α), leptin, monocyte chemoattractant protein 1 (MPC-1), C-reactive protein, interleukin-6 (IL-6), and IL-8. Hypoxia associated with a decrease in the vascularization of adipose tissues causes ischemic necrosis and apoptosis of hypertrophied adipocytes, which contributes to increased tissue infiltration by macrophages of the pro-inflammatory phenotype (M1), which in turn contribute to the production of IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23, and TNF- α . In addition to macrophages, structures formed around dead adipocytes, including CD8 $^{+}$ T-lymphocytes and B-lymphocytes. Consequently, the amount of pro-inflammatory mediators and class G immunoglobulin also increases. The active involvement of memory T-lymphocytes in adipose tissue and a decrease in the proliferation of regulatory T-cells producing anti-inflammatory IL-10 result in the depletion of their population, which limits the ability of the immune system to fight a viral infection, mainly due to the weakening of the interferon response [6, 21, 35, 49]. Moreover, remodeling of adipose tissue leads to a decrease in the concentration of adiponectin, which has anti-inflammatory, anti-atherogenic, and insulin-sensitizing effects, and adipocytes of the subcutaneous adipose tissues are mainly responsible for its expression [58, 88]. The imbalance toward the predominance of pro-inflammatory cytokines results in oxidative stress in adipose tissue and, consequently, chronic low-grade systemic inflammation [51, 52].

In summary, abdominal obesity contributes substantially to secondary infectious agents and a high probability of mixed infection with a dysfunctional immune response, which explains the high incidence of COVID-19 in this category of patients.

Moreover, the active production of pro-inflammatory cytokines acts as a substrate for the development of a multisystem inflammatory syndrome (so-called cytokine storm), which contributes to an increase in vascular permeability and impregnation of the lung tissues with neutrophils caused by the infiltration of these cells into the lungs following SARS-CoV-2 infection. The resulting neutrophil extracellular traps and products of cellular apoptosis trigger the recognition of viral patterns by innate immunity receptors, exacerbating the severity of the cytokine storm. This disrupts the function of intercellular contact proteins that form dense junction zones in the epithelium of the respiratory tract and makes the epithelium vulnerable, which contributes to the development of severe respiratory failure and respiratory distress syndrome, affecting significantly the prognosis [67].

Obesity plays a significant role in the formation of hyperglycemia and hyperinsulinemia, which determine the development of IR. An increase in TG level in visceral fat is associated with the slowing of the translocation in muscle cells of glucose transporters (GLUT-4) in case of physical inactivity and malnutrition and is a key factor that triggers the restructuring of membrane phospholipids. Consequently, at the genetic level, the mechanisms for conducting the insulin signal into the cell and an increase in the amount of lipids in the mitochondria of muscle fibers are impaired. The latter inhibits glycolysis by displacing the substrate in the Randle cycle, preventing the utilization of glucose by myocytes [9, 13].

In the range of the multiple effects of TNF- α , which blood concentration is increased in patients with obesity, slowing the expression of glucose substrate phosphorylation by inhibiting the insulin receptor tyrosine kinase and the production of GLUT-4 in muscle and adipose tissues also create conditions for hyperglycemia.

Non-esterified (free) fatty acids, produced through active lipid breakdown in visceral adipose tissue adipocytes, accumulate in the liver and negatively affect the ability of hepatocytes to extract insulin. Thus, the decreased sensitivity of hepatocytes to it progresses, which ensures the development of hyperinsulinemia. This state is prolonged by leptin, which stimulates simultaneously the production of insulin and inhibits its utilization, restricting the gluconeogenesis rate and slowing down glycolysis by inhibiting phosphofructokinase. One of the properties of insulin is the simultaneous stimulation of leptin mRNA expression, which starts a closed cycle.

In the case of hyperinsulinemia, the number of active insulin receptors steadily decreases, fixing the mechanism of IR formation. The processes of glucose utilization by peripheral tissues slow down, free fatty acids inhibit the action of insulin, and the production of glucose by hepatocytes persists in the same volume and subsequently increases. The described processes result in chronic hyperglycemia and a gradual decrease in the volume of insulin secretion by chronically stimulated β -cells, followed by the development of insulin deficiency, which underlies type 2 DM [8, 30, 76, 80].

Under IR conditions, the activity of serine-threonine protein kinase (mTORC2) in adipose tissue decreases; accordingly, MPC1 is depressed. Since mTORC2 is very significant in the indirect pathway of activation of immunomodulatory and tissue remodeling type (M2) macrophages, suppression of its effects shifts the balance toward increased reprogramming of macrophages into the M1 phenotype. Thus, IR acts as an independent factor in the development of inflammation in adipose tissue and, in combination with obesity, mutually aggravates the severity of this process [42, 71].

In addition, the synergism of COVID-19 and IR, which explains the increased risk of complications, is possibly due to the tropism of the virus to the same organs and tissues that are affected in type 2 DM. Lung dysfunction can probably be considered an equally significant mechanism that affects the severity of symptoms and the probability of complications in a disease caused by COVID-19. Excessive accumulation of visceral fat leads to an upward displacement of the diaphragm and a decrease in lung volume, which over time can cause airway collapse in the lower lung lobes. On the contrary, by stimulating the preganglionic parasympathetic fibers in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve, insulin increases the reactivity of the airways. Cytokines block the post-receptor signaling pathway from the insulin receptor to its substrates and phosphoinositide 3-kinase (PI3K), thus interrupting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway that mediates the anabolic action of insulin. Accordingly, the production of nitric oxide (NO) in the vascular endothelium decreases. Moreover, the mediated signal transduction pathway through mitogen-activated protein kinases is not affected, which leads to the potentiation of its action and subsequently increased production of endothelin 1.

Systemic endothelial dysfunction results in an imbalance in the regulation of systemic BP and a high probability of chronic bronchial obstruction and bronchospasm [67].

The relationship between IR and COVID-19 course is bilateral. Probably, the virus has a tropism for pancreatic β -cells on the membrane surface. This finding can be due to the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) on the surface of their membranes. The spike protein of the virus has a high affinity for ACE2 receptors, which facilitate the transport of the virus into the cells and cause its high virulence, and in addition to pancreatic cells, ACE2 is produced by endothelial cells of the pulmonary arteries, heart, nervous system, kidneys, intestines, and blood vessels, which ensures the tropism of the virus to them.

According to some data, the ducts and pancreaticoduodenal arteries are also targets of the virus, which contributes to the negative effect of COVID-19 on the pancreas. Subsequently, β -cell dysfunction is noted, and insulin secretion is impaired [38, 48].

Furthermore, studies of animal models demonstrated the significance of ACE2 deficiency in the progression of β -cell proliferation disorders, their increased oxidative stress, and consequently an increase in the severity of hyperglycemia. This aspect may induce additional difficulties in choosing the optimal treatment approach [62, 72]. The effects of IR leading to a persistent increase in systemic BP, in addition to NO deficiency and endothelial dysfunction, include hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and increased levels of sodium and potassium ions inside the cells. These causes of AH development are a consequence of the impossibility of suppressing angiotensinogen expression in the proximal tubules of the kidneys under the action of insulin in the case of IR. Ultimately, the tendency of vessels to constrict increases, which worsens endothelial damage, causes hypervolemia, and redistributes blood flow to the cardiopulmonary region. Moreover, a mechanical component mediated by an increase in the amount of perirenal adipose tissues contributes to the increase in pressure in the renal arteries and excessive RAAS activation [16, 26].

ACE2, associated with the S-protein of SARS-CoV-2, loses its functions, and when the RAAS is hyperactive, the production of the free enzyme is suppressed. This process causes excessive production of angiotensin (AT) II and impaired insulin secretion. The latter circumstance leads to the development of absolute insulin deficiency and to an earlier need for insulin replacement therapy [20, 91].

The ability of AT II to stimulate the production of procollagen through AT 1 receptors in case

of lung damage is essential in the pathogenesis of severe COVID-19, in enhancing the expression of tissue factor and platelet growth factor with an increase in platelet aggregation, and in inducing the growth of smooth muscle cells of the vascular wall and IL-6 transcription. Thus, AT II excess contributes to the progression of the pro-inflammatory activity of cytokines, AH, atherosclerotic and thrombotic vascular lesions, and worsening prognosis in COVID-19 [55].

The progression of the severity of metabolic disorders is associated with increased levels of atherogenic lipoproteins and TG and decreased blood concentration of HDL. First, this is due to the excessive intake of non-esterified fatty acids, the potentiation of the action of TG synthetase and 3-hydroxy-3-methyl-CoA reductase, followed by an increase in the production and accumulation of TG in adipose tissue in abdominal-visceral obesity. Because of IR, the activity of endothelial lipoprotein lipase (LPL) also decreases, which disrupts the utilization of very LDL (VLDL) and slowdown HDL formation, as one of the sources of their production is the hydrolysis of VLDL. The presence of hyperinsulinemia creates conditions for the accelerated breakdown of HDL. Dyslipidemia occurs as a natural result [14, 66].

The decrease in the concentration of cholesterol and its fractions in the blood detected in patients with COVID-19 may be associated with the negative effects of pro-inflammatory cytokines, mainly TNF- α , IL-1, and IL-6, on the enzymatic activity of LPL with the formation of antibodies to it [32]. Moreover, an increase in the level of free radicals in infected cells contributes to lipid peroxidation; therefore, for an accurate assessment of lipid metabolism during examinations, the concentration of oxidized LDL in the blood serum of patients should be measured. This circumstance was not considered in most meta-analyses. Another important issue can be considered an impairment of the permeability of the vascular wall, which explains the increased volume of intra-alveolar exudate and decreased levels of lipoproteins in the blood plasma with the disease progression. Based on the available information on the effect of SARS-CoV-2 on the lipid profile, the lipid profile panel in patients with COVID-19 can be considered a marker of the disease course [83].

Thus, the pathogenesis of COVID-19 has mechanisms of action similar to those of MS, which, when these two conditions are combined, provides a more pronounced clinical presentation of the disease, a high risk of complications, and an adverse outcome.

TREATMENT

To date, there are no unified recommendations for the treatment of COVID-19 in patients with metabolic disorders. However, given the commonality of pathophysiological processes, several characteristics can be distinguished.

An anti-obesity treatment can be a good option to improve the prognosis of COVID-19. An integrated approach aimed at modifying lifestyle is the most effective, as it consists in the formation of adequate attitudes regarding eating behavior and changing the diet in combination with physical activity that meets the standards.

In the medical treatment of obesity in the Russian Federation, orlistat, liraglutide, and sibutramine are used alone or in combination with metformin. As a selective inhibitor of pancreatic lipase, orlistat reduces intestinal fat absorption. Liraglutide, an analog of glucagon-like peptide 1 (GLP-1), stimulates the neurons of the ventromedial nucleus while exerting an inhibitory effect on the neurons of the lateral nucleus of the hypothalamus, slows down gastric motility, and increases the activity of glucose-dependent insulin secretion. Sibutramine, which is an inhibitor of the reuptake of serotonin, norepinephrine, and dopamine, contributes to an earlier onset of satiety and a decrease in the amount of food consumed.

These drugs are indicated if a patient with MS has BMI >27 kg/m². In this case, the criteria for evaluating the efficiency of the measures taken will be a decrease in body weight by ≤5% in the absence of an established type 2 DM, or >3% of the initial weight in the presence of diabetes after a 3-month course of the drug. If the expected effect was not achieved or the BMI was >40 mg/kg², bariatric surgery should be decided [4].

According to clinical cases, the prescription of insulin therapy in patients with type 2 DM with moderate and severe COVID-19 worsened the prognosis. The retrospective studies of this issue revealed a decrease in mortality rates among individuals who received metformin as the main hypoglycemic therapy. On the contrary, given the limited amount of information, the accuracy of the results may be questionable, since the need for insulin replacement therapy is often noted in more severe type 2 DM. The pharmacological effect of metformin, which consists in the activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, may affect adversely the penetration of the virus into target cells. The anti-inflammatory effect of the drug may also play a role in preventing multisystem inflammatory syndrome. Some preclinical studies have

shown a decrease in the severity of pulmonary fibrosis with metformin, which supports the expediency of choosing this drug for glycemic control in presence of COVID-19 [34, 68–70].

The use of sulfonylurea drugs is associated with the risk of hypoglycemic conditions in patients treated in the ICU and those who are malnourished. The ability of drugs of this group to block KATP channel receptors increases the risk of damage to endothelial cells of the heart, and its tropism is characterized for SARS-CoV-2. Considering the circumstances described, patients with mild and moderate COVID-19 should choose new dosage forms that bind selectively to pancreatic β-cell receptors. This will help eliminate the expected negative effects [36, 90].

The use of sodium-glucose transporter (SGLT2) inhibitors is associated with a high risk of euglycemic ketoacidosis; thus, their use in patients requiring intensive care is also undesirable. Since SGLT2 increases lactate concentrations and lowers intracellular pH, reducing the viral load, their administration can theoretically be an adjunct to antiviral therapy [25].

GLP-1 receptor agonists can suppress the production of TNF-α, IL-1β, and IL-6 and inhibit the formation of reactive oxygen species, providing anti-inflammatory and protective effects on the vascular endothelium. Therefore, this group of drugs can be regarded as one of the preferred options for hypoglycemic therapy. Receptors activated by peroxisome proliferators have an anti-inflammatory effect because of their active expression in macrophages, thereby reducing the secretion of TNF-α, IL-1β, and IL-6, and potentiating effect on ACE2 production. Thus, the prescription of this group of drugs probably reduces lung damage and reduces the risk of lethal outcomes [19].

Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors are beneficial in cases of severe infections because they can be used even in patients with impaired renal function and have a low risk of hypoglycemia. The results of prospective studies indicated a low incidence of hypoglycemic complications and the achievement of more adequate glycemic control when using drugs of this group in combination with lower doses of insulin than with bolus administration of basal insulin [38]. As it has an affinity for the receptor-binding domain of the S-protein, DPP-4 can be a target of SARS-CoV-2, thereby reducing the viral load [47]. In summary, in cases of insulin deficiency, combination treatment with antihyperglycemic drugs will presumably balance the clinical benefits in the treatment of type 2 DM

and viral infection and the negative effects of insulin therapy.

COVID-19 necessitates a careful choice of optimal antihypertensive therapy, since ACE inhibitors and AT II receptor blockers can theoretically contribute to an aggravated disease course. Most of the studies concerning this problem did not show a clear pattern between the use of these drugs and an increase in the risk for hospital treatment or lethal outcome. Although the medical community does not have a clear position on this issue, most clinicians prefer to prescribe other groups of antihypertensive drugs to AH patients diagnosed with COVID-19. Otherwise, in the absence of the ability to stabilize BP with alternative treatment options, patients continue to take ACE inhibitors and AT II receptor blockers [68].

The use of lipid-lowering therapy in COVID-19 remains debatable. Data presented in the previous sections showed a clear correlation between the complicated course of the coronavirus infection and the blood plasma level of lipoproteins. Most of the arguments supporting the cessation of drugs that contribute to lipid metabolism normalization are based on disease pathogenesis and statistical indicators. However, some studies have demonstrated no negative influence on the course and outcome of COVID-19. By contrast, a case-control study showed a relatively lower hospitalization rate in the ICU of patients treated with statins [56].

Based on the assessment of a large amount of information, Iqbal et al. [44] made the following recommendations:

1) Patients with confirmed COVID-19 should continue to adhere to the recommended diet and lifestyle and take lipid-lowering drugs.

2) Treatment with lipid-lowering drugs can be temporarily suspended if oral administration is impossible because of the severity of the patient's condition.

3) In cases requiring anticoagulant therapy, an assessment of drug interaction with the hypoglycemic agent being taken is recommended.

4) Drug treatment should be discontinued or the dose reduced if laboratory parameters change, namely, an increase in the level of creatine kinase 10 times higher than the upper limit of the reference values in the absence of relevant symptoms or five times with the appearance of clinical manifestations, i. e., at least 3-fold increase in the blood concentrations of alanine aminotransferase and aspartate transaminase compared with the upper normal limit.

5) If a pronounced potentiating effect of the drugs taken is suspected, the possibility of reducing the dose or finding an alternative is recommended.

6) If symptoms of myositis occur during statin use, monitoring of the kidney function is recommended.

7) In the presence of clinical or biochemical changes indicating the development of myopathy, ongoing treatment with fibrates should be suspended.

8) If acute renal injury with a decrease in the estimated glomerular filtration rate is suspected during fibrate therapy, the drug intake should be discontinued.

9) If the patient is in a critical condition, omega 3 polyunsaturated fatty acids do not require cancellation.

10) If it is impossible to assess the risk of cardiovascular complications, given that interference with drug absorption is possible, cancellation of bile acid sequestrants is recommended.

11) As the efficiency of niacin is not proven in the prevention of cardiovascular complications, the use of the drug should be temporarily discontinued.

12) Lipoprotein apheresis is safe and should be continued if it is technically feasible.

13) If the treatment is suspended, after stabilization of the patient's condition, additional personalized assessment of the expected risks and benefits of resuming lipid-lowering therapy is recommended [10].

Conflicting results are demonstrated by data from a study of the efficacy and safety of antiviral therapy prescribed to patients with MS. Chloroquine can inhibit the replication of SARS-CoV-2 due to glycosylation of ACE2 by blocking the connection between the virus and receptor and resulting increase in endosomal pH. However, this antiviral drug negatively affects QT interval elongation and development of retinopathy and cardiovascular disorders, which restricts its use in patients with MS.

Hydroxychloroquine (HCQ) also increases intracellular pH and inhibits lysosomal activity in antigen-presenting cells. This process reduces T-cell activation, differentiation, and expression of costimulatory proteins and cytokine production. In the cytoplasm, it interferes with the synthesis of viral nucleic acids, probably by suppressing the immune system hyper-reactivity caused by the virus. Combination therapy of HCQ with azithromycin for 6 days demonstrated the high efficiency of the chosen treatment approach. However, conflicting information about the safety of long-term use

of the drug prevents from regarding HCQ as a drug for widespread use in the treatment of COVID-19.

The expediency of prescribing favipiravir to treat COVID-19 is attributed to the inhibition of RNA polymerase activity. The antiretroviral drugs lopinavir and ritonavir have demonstrated high *in vitro* activity against other types of coronaviruses by inhibiting 3-chymotrypsin-like protease. However, available data on the clinical efficacy of these antiviral drugs are insufficient to make definite decision in favor of their choice. Remdesivir has a broad-spectrum antiviral activity against filoviruses, paramyxoviruses, pneumoviruses, and coronaviruses. *In vitro* studies have shown the ability of remdesivir to inhibit SARS-CoV-2 replication in the lungs, with a wide range of side effects detected during patient follow-up requiring a comprehensive clinical evaluation of patients with complications associated with MS.

Plasma immunoglobulins from convalescent or hyperimmune individuals can be considered a potential adjuvant therapy for COVID-19, and its use is justified by the ability of antibodies from recovered patients to help in the immune response against the virus or become the main method of prevention, especially for patients with metabolic disorders. Nitazoxanide (the drug is not registered in the Russian Federation) has broad antiviral activity and a relatively favorable safety profile. *In vitro* studies have demonstrated its antiviral activity against SARS-CoV-2, but there is no conclusive evidence; thus, further study of the drug and therapeutic option for COVID-19 are necessary.

Additional difficulties in determining the treatment approach may arise when prescribing anticoagulant therapy and glucocorticosteroids. This is associated with high risks of thrombotic complications, which simultaneously occur in both the presence of MS and the development of an infectious process caused by SARS-CoV-2. The latter event is explained by high levels of inflammatory mediators and immunoglobulins, resulting in increased blood viscosity. When performing APV and catheterization in the central vein of patients with metabolic disorders, special care should be exercised owing to the high probability of additional damage to the endothelium. In turn, glucocorticosteroids are indicated to reduce the severity of the inflammatory process in the lungs. This advantage can be leveled because of the side effects, particularly hyperglycemia and a secondary infection, which is a significant limitation for prescribing glucocorticosteroids to patients with MS [22].

According to the Russian Ministry of Health, in comparison with the adult population, children are affected by COVID-19 with less pronounced clinical symptoms, require hospitalization less often, and have milder disease, which, however, does not exclude severe cases. Currently available data indicate that children represent up to 10% of patients infected with SARS-CoV-2 and up to 2% of patients are diagnosed with COVID-19. In the Russian Federation, 6%–7% of registered cases of COVID-19 are registered in children [1]. Treatment regimens for children with COVID-19 are determined by the severity of the disease course which, like in adults, varies from asymptomatic to critical form with multisystem inflammatory syndrome, cytokine storm, Kawasaki-like syndrome, and septic complications. Overweight, obesity, DM, and impaired glucose tolerance, as in adult patients, are risk factors for a severe disease course, which determines the composition and volume of therapy, such as the use of oxygen therapy, antiviral agents, anticoagulants, glucocorticosteroids, immunoglobulin, antibacterial drugs [54].

Furthermore, researchers are concerned by the increased risk of development and progression of overweight and obesity in the population during long-term anti-epidemic measures, leading to decreased physical activity level, hypodynamia, disruption of the daily regimen, and deformation of the structure of leisure and social ties [5]. The long-term replacement of positive motivation for success in sports (including team sports with a predominance of aerobic loads) by a socially approved behavior model that focused on fulfilling restrictive requirements and avoiding risks is hazardous at the stage of personality formation.

During the anti-epidemic period, children are the most vulnerable in losing the most important components of a healthy lifestyle, particularly rational and healthy eating habits, regulation of “screen” time, responsible planning of study time and leisure, and regular and intense physical activities [65, 79, 84]. Thus, a long restrictive period requires additional attention from doctors, teachers, and rehabilitation specialists to the problem of maintaining the adherence of children and parents to a healthy lifestyle.

PATIENT REHABILITATION

Rehabilitation is necessary for patients who have had severe and moderate infections, with the subsequent development of complications and organ failure. Rehabilitation measures should be person-

alized and focused on each problem and need of the patients. Recovery activities can be conducted in a rehabilitation center or at home, and delayed recovery can be performed in healthcare and sanatorium resort institutions. In morbid obesity, treatment, rehabilitation, and care of patients in the ICU are often complicated because of difficulties in transportation, log-roll maneuvers, and imaging examinations [3].

The generalization of data on the rehabilitation of patients with severe disease in the ICU helped identify the so-called syndrome of the consequences of intensive care in patients with COVID-19. It is manifested by a complex of somatic, neurological, and sociopsychological changes in the conditions of patients with COVID-19 and is most often noted with prolonged APV use by older patients with concomitant diseases, which affects the severity of respiratory, neurological, and musculoskeletal disorders. The most common manifestations of the syndrome include polyneuropathy, difficulty dishabituation from APV, shortness of breath, atrophy of respiratory muscles, general weakness, impaired sensitivity, diaphragmatic discomfort, decreased or absent tendon reflexes, dysphagia, anxiety, depression, and cognitive and other mental disorders [2].

The syndrome of ICU consequences often co-occurs with post-traumatic stress symptoms such as psycho-emotional lability, unpleasant memories, anxiety, fear attacks, sleep disorders, depression, and reserved demeanor. According to various estimates, 20% of patients who recover from COVID-19 have a nearly two-fold increase in the risk of developing dementia and mental disorders. This is due to both direct and indirect consequences of the disease. The reality of such a prognosis is confirmed by the analysis of electronic medical records of over 60 thousand patients who recovered from COVID-19. In the first 3 months after recovery, one in five patients showed the first signs of anxiety, depression, and insomnia [45].

Rehabilitation of patients with COVID-19 includes several aspects, namely, medical, physical, educational, and psychological aspects. The medical aspect includes examination, assessment of the clinical condition, identification and correction of traditional cardiovascular risk factors, and provision of appropriate drug therapy. The psychological aspect of rehabilitation is associated with the need for the patient to psychologically adapt to the disease, increased resistance to stressful situations, and, if necessary, treatment of anxiety and depressive disorders [3].

CONCLUSION

Patients with MS are considered one of the cohorts most vulnerable to the adverse course of infection caused by SARS-CoV-2. The event is mainly caused by the common application points of the mechanisms for the development of metabolic changes and COVID-19. The combined effect on target organs causes significant damage to the body and difficulties in choosing the most effective and, which is no less significant in a particular situation, safe treatment approach. The high probability of complications and consequently the need for intensive care determine the high demand for rehabilitation measures. The results of studies on the issues raised and the implementation of related tasks indicate the need for a personalized approach.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article; they read and approved the final version before its publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no external funding.

REFERENCES

1. Alexandrovich YuS, Alekseeva EI, Bakradze MD, et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(3):187–212. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
2. Belkin AA. Syndrome effects of intensive therapy – post intensive care syndrome (PICS). *Annals of Critical Care*. 2018;(2):12–23. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
3. Bubnova MG, Persiyanova-Dubrova AL, Lyamina NP, Aronov DM. Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches. *CardioSomatics*. 2020;11(4):6–14. (In Russ.) DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570
4. Demidova TYu, Volkova EI, Gritskevich EYu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4): 375–384. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12663
5. Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Ozhirenie u detei*. Moscow:

- Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov, 2021. 77 p. (In Russ.)
6. Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12218
 7. Ahlström B, Frithiof R, Hultström M, et al. The Swedish COVID-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(4):525–533. DOI: 10.1111/aas.13781
 8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
 9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMra011775
 10. Aparisi Á, Iglesias-Echeverría C, Ybarra-Falcón C, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.06.20207092
 11. Atmosudigdo IS, Pranata R, Lim MA, et al. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Med Insights: Endocrinol Diabetes*. 2020;14:1–7. DOI: 10.1177/1179551421990675
 12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020;14(3):247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
 13. Berg CM, Lappas G, Strandhagen E, et al. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):289–297. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.289
 14. Blaton VH, Korita I, Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? *Biochem Med*. 2008;18(2):14–24. DOI: 10.11613/BM.2008.003
 15. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813–821. DOI: 10.1177/1932296820924469
 16. Borghi F, Sevá-Pessôa B, Grassi-Kassisse DM. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome. *Cell Tissue Res*. 2016;366(3):543–548. DOI: 10.1007/s00441-016-2515-6
 17. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6):1733. DOI: 10.3390/jcm9061733
 18. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392–1398. DOI: 10.2337/dc20-0576
 19. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63:1500–1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
 20. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108166
 21. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347–2355. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
 22. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, et al. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(5):809–814. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.016
 23. COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. World Obesity Federation. 2021. [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf>
 24. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
 25. Cure E, Cure MC. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020;14(4):405–406. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.024
 26. Das UN. Renin-angiotensin-aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome. *J Transl Int Med*. 2016;4(2):66–72. DOI: 10.1515/jtim-2016-0022
 27. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243
 28. Fan VS, Dominitz JA, Eastment MC, et al. Risk factors for testing positive for SARS-CoV-2 in a national US health-care 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 DPP4-inhibitors

- for management of hospitalized general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2020;26(7):722–728. DOI: 10.4158/EP-2019-0481
51. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 2015;13(10):423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
 52. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):378–400. DOI: 10.3390/ijms16010378
 53. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, et al. STACOV-XULA research group. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2021;11(1):7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5
 54. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Osés M, et al. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: A longitudinal analysis from the MUGI project. *Pediatr Obes.* 2021;16(4):e12731. DOI: 10.1111/ijpo.12731
 55. Miesbach W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19. *TH open.* 2020;4(2):e138–e144. DOI: 10.1055/s-0040-1713678
 56. Mirzaei F, Khodadadi I, Vafaei SA, et al. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(3):409–416. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.01.002
 57. Obesity: missing the 2025 global targets. World Obesity Federation. 2020 [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Missing-the-2025-Global-Targets-Report-FINAL-WEB.pdf>
 58. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, et al. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab J.* 2015;39(5):363–372. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.5.363
 59. Petrilli CM, Jones SA, Yang J. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *The BMJ.* 2020;369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
 60. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794
 61. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
 62. Roca-Ho H, Palau V, Gimeno J, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal function in diabetic mice. *Lab Invest.* 2020;100(9):1169–1183. DOI: 10.1038/s41374-020-0440-5
 63. Roccaforte V, Daves M, Lippi G, et al. Altered lipid profile in patients with COVID-19 infection. *JLPM.* 2021;6. DOI: 10.21037/jlpm-20-98
 64. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):389–397. DOI: 10.1530/EJE-20-0541
 65. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, et al. COVID-19-related school closings and risk of weight gain among children. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1008–1009. DOI: 10.1002/oby.22813
 66. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2002;4:494–500. DOI: 10.1007/s11886-002-0113-6
 67. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(23):1–14. DOI: 10.1186/s13098-021-00639-2
 68. Savoia A, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19. *Circ Res.* 2021;128(7):1062–1079. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
 69. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetol Metab J.* 2020;46(6):423–426. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.006
 70. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
 71. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1538–1550. DOI: 10.1172/JCI96139
 72. Shoemaker R, Yiannikouris F, Thatcher S, Cassis L. ACE2 deficiency reduces β -cell mass and impairs β -cell proliferation in obese C57BL/6 mice.

- Am J Physiol – Endocrinol Metab.* 2015;309(7):E621–E631. DOI: 10.1152/ajpendo.00054.2015
73. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5): 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
 74. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1195–1199. DOI: 10.1002/oby.23006
 75. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108382. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108382
 76. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016;13(1):25–38. DOI: 10.7150/ijms.13800
 77. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Review. Endocrinology.* 2020;16: 341–342. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
 78. Steinberg E, Wright E, Kushner B. In Young Adults with COVID-19, Obesity Is Associated with Adverse Outcomes. *West JEM: Integrating Emergency Care with Population Health.* 2020;21(4):752–755. DOI: 10.5811/westjem.2020.5.47972
 79. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal Clin Endocrinol Metabol.* 2017;102(3):709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573
 80. Tsubai T, Noda Y, Ito K, et al. Insulin elevates leptin 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 lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941–946. DOI: 10.1038/90984
 89. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
 90. Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11): 4993–5002. DOI: 10.1210/jc.2010-0449
 91. Zhang W, Xu YZ, Liu B, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., и др. Методические рекомендации Минздрава России. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020) // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
2. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018. № 2. С. 12–23. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
3. Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы // CardioСоматика. 2020. Т. 11, № 4. С. 6–14. DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570
4. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17, № 4. С. 375–384. DOI: 10.14341/omet12663
5. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Ожирение у детей. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2021. 77 с.
6. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16, № 4. С. 3–17. DOI: 10.14341/omet12218
7. Ahlström B., Frithiof R., Hultström M., et al. The Swedish COVID-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality // Acta Anaesthesiol Scand. 2021. Vol. 65, No. 4. P. 525–533. DOI: 10.1111/aas.13781
8. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. 2005. Vol. 366, No. 9491. P. 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N Engl J Med. 2002. Vol. 346. P. 1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMra011775
10. Aparisi Á., Iglesias-Echeverría C., Ybarra-Falcón C., et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19 // medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.06.20207092
11. Atmosudigdo I.S., Pranata R., Lim M.A., et al. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression // Clin Med Insights: Endocrinol Diabetes. 2020, Vol. 14. P. 1–7. DOI: 10.1177/1179551421990675
12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev. 2020. Vol. 14, No. 3. P. 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
13. Berg C.M., Lappas G., Strandhagen E., et al. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program // Am J Clin Nutr. 2008. Vol. 88, No. 2. P. 289–297. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.289
14. Blaton V.H., Korita I., Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? // Biochem Med. 2008. Vol. 18, No. 2. P. 14–24. DOI: 10.11613/BM.2008.003
15. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States // J Diabetes Sci Technol. 2020. Vol. 14, No. 4. P. 813–821. DOI: 10.1177/1932296820924469
16. Borghi F., Sevá-Pessôa B., Grassi-Kassisse D.M. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome // Cell Tissue Res. 2016. Vol. 366, No. 3. P. 543–548. DOI: 10.1007/s00441-016-2515-6
17. Borobia A.M., Carcas A.J., Arnalich F., et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe // J Clin Med. 2020. Vol. 9, No. 6. ID 1733. DOI: 10.3390/jcm9061733
18. Cai Q., Chen F., Wang T., et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China // Diabetes Care. 2020. Vol. 43, No. 7. P. 1392–1398. DOI: 10.2337/dc20-0576
19. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // Diabetologia. 2020. Vol. 63. P. 1500–1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
20. Chee Y.J., Ng S.J.H., Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus // Diabetes Res Clin Pract. 2020. Vol. 164. ID 108166. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108166
21. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // J Lipid Res. 2005. Vol. 46, No. 11. P. 2347–2355. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
22. Costa F.F., Rosário W.R., Ribeiro Farias A.C., et al. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the

- associated comorbidities and proposed therapies // *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, No. 5. P. 809–814. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.016
23. COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. World Obesity Federation. 2021 [Internet]. Дата обращения: 05.07.2021. Доступ по ссылке: <https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf>
24. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Дата обращения: 02.07.2021. Доступ по ссылке: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
25. Cure E., Cure M.C. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis // *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020. Vol. 14, No. 4. P. 405–406. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.024
26. Das U.N. Renin–angiotensin–aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome // *J Transl Int Med*. 2016. Vol. 4, No. 2. P. 66–72. DOI: 10.1515/jtim-2016-0022
27. Fan J., Wang H., Ye G., et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019 // *Metabolism*. 2020. Vol. 107. ID 154243. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243
28. Fan V.S., Dominitz J.A., Eastment M.C., et al. Risk factors for testing positive for SARS-CoV-2 in a national US healthcare system // *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 73, No. 9. P. e3085–e3094. DOI: 10.1093/cid/ciaa1624
29. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 16. P. 1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
30. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic // *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2008. Vol. 28, No. 4. P. 629–636. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
31. Guan WJ. 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. Life-style risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. Vol. 87. P. 184–187. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.059
34. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // *Obes Med*. 2020. Vol. 19. ID 100290. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100290
35. Hersoug L.G., Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? // *Allergy*. 2007. Vol. 62, No. 10. P. 1205–1213. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01506.x
36. Hilser J.R., Han Y., Biswas S., et al. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection // *J Lipid Res*. 2021. Vol. 62. ID100061. DOI: 10.1016/j.jlcr.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 inhibitor // *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 signa-

- ling axis is essential for macrophage alternative activation // *Immunity*. 2016. Vol. 45, No. 4. P. 817–830. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.016
43. IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019). Demographic and geographic outline [Internet]. Дата обращения: 03.07.2021. Доступ по ссылке: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>
 44. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S., et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK // *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 313. P. 126–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008
 45. Kim S.Y., Kumble S., Patel B., et al. Managing the Rehabilitation Wave: Rehabilitation Services for COVID-19 Survivors // *Arch Phys Med Rehabil*. 2020. Vol. 101, No. 12. P. 2243–2249. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.372
 46. Li G., Du L., Cao X., et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients // *BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21. ID 299. DOI: 10.1186/s12879-021-05984-1
 47. Li Y., Zhang Z., Yang L., et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike // *iScience*. 2020. Vol. 23, No. 8. ID 101400. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101400
 48. Liu F., Long X., Zhang B., et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 18, No. 9. P. 2128–2130. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
 49. Liu R., Nikolajczyk B.S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond // *Front Immunol*. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01587
 50. Lorenzo-González C., Atienza-Sánchez E., Reyes-Umpierrez D., et al. Safety and efficacy of 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-Sanchez C., Osés 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 function 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 Invest*. 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 secretion and mRNA levels via cyclicAMP in 3T3-L1 adipocytes deprived of glucose // *Heliyon*. 2016. Vol. 2, No. 11. ID e00194. DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00194
81. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
82. Wang G., Zhang Q., Zhao X., et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study // *Lipids Health Dis*. 2020. Vol. 19. ID 204. DOI: 10.1186/s12944-020-01382-9
83. Wei X., Zeng W., Su J., et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19 // *J Clin Lipidol*. 2020. Vol. 14. No. 3. P. 297–304. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008
84. WHO guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age. 2019 [Internet]. Дата обращения: 28.07.2021.

- Доступ по ссылке: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664>
85. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // *Nature*. 2020. Vol. 584. P. 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
 86. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan // *China JAMA Internal Medicine*. 2020. Vol. 180, No. 7. P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
 87. Xie J., Tong Z., Guan X., et al. Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China // *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3, No. 4. ID e205619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
 88. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // *Nat Med*. 2001. Vol. 7, No. 8. P. 941–946. DOI: 10.1038/90984
 89. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8, No. 5. P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
 90. Zeller M., Danchin N., Simon D., et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 95, No. 11. P. 4993–5002. DOI: 10.1210/jc.2010-0449
 91. Zhang W., Xu Y.Z., Liu B., et al. Pioglitazone 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

◆ 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

◆ 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 последипломого 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

◆ Information about the authors

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

◆ Информация об авторах

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



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

© Natalya V. Skripchenko^{1,2}, Ekaterina S. Egorova¹, Alla A. Vilnits^{1,2}, Evgeniy Yu. Gorelik¹

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

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

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

Received: 18.08.2021

Revised: 23.09.2021

Accepted: 27.10.2021

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

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

Materials and methods. 100 children with purulent meningitis were examined, aged from 1 to 17 years 11 months, for the period since 2007 to 2020. All patients underwent neurological monitoring, etiological verification of diagnoses, determination of markers of endothelial dysfunction in the blood (D-dimer and desquamated endothelial cells), as well as MRI of the brain and MRI angiography.

Results. A complex lesion of the vascular system in purulent meningitis in children was proved, associated with both structural and functional properties of the vascular wall, as well as damage to the vasomotor function of the endothelium.

Conclusions. With purulent meningitis, there is damage to the vascular bed in the form of systemic vasculitis, including cerebral vessels, as evidenced by the presence of both markers of endothelial damage (desquamated endothelial cells and D-dimer) and changes in MRI and MRI angiography.

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

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

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

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

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

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

Поступила: 18.08.2021

Одобрена: 23.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

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

BACKGROUND

Purulent meningitis (PM) ranks first among neuro-infectious diseases in children and is among the top 10 causes of death [10]. The annual average incidence of PM in St. Petersburg is 5.9 per 100,000 children. The overall mortality from these diseases ranges from 3.7 % to 10 %, and in severe cases in infants, it increases to 45 % [8]. The relevance of studying PM is attributed to the course severity, high rates of disability, and lethal outcomes (8 %–39 %) [6, 11].

Bacteria that enter the bloodstream through the choroid plexus cross the blood–brain barrier. All vessels, including cerebral ones, become involved in the infectious process. Consequently, wall irregularities, focal dilatations and occlusions of arterial branches, focal inflammation of the parenchyma, thrombosis of the sinuses and cortical veins, and development of vasculitis and vasculopathies occurred [3]. Vasculitis is a pathological process characterized by the inflammation and necrosis of the vascular wall, leading to ischemic and/or hemorrhagic changes in organs and tissues. An international study described vasculitis that occurred in the presence of PM in adults and children [16]. With vasculopathy, morphological signs of inflammatory cell infiltration of the vascular wall and perivascular space are unclear.

In the vascular bed, microorganisms come into contact with the vascular endothelium, causing its damage mediated by inflammatory mediators, resulting in impaired vascular function. The depletion of the antithrombotic function of damaged endothelial cells leads to the production of tissue thromboplastin, which causes platelet aggregation, thrombin production, and increased blood coagulation. Damage occurs both inside and outside the vessel due to the close contact of the cerebral vessels with the arachnoid membrane involved in the inflammatory process. Vascular wall changes lead to vasoconstriction, increased coagulation due to the effect of pro-inflammatory cytokines on the endothelial surface, and changes in the vasomotor tone. The brain tissue becomes susceptible to hypoxia, which leads to the development of cerebral

ischemia, formation of infarctions, and consequently neurological deficits as disease outcomes.

Cerebral vascular lesions caused by PM have three phases. At the initial stage, vasospasm appears, caused by the accumulation of purulent materials in the subarachnoid space, followed by the necrosis of the vascular wall, which results in vasodilation. At the final stage, subendothelial edema and smooth muscle proliferation are noted, which ultimately causes vascular stenosis [2].

Cerebrovascular complications occur in more than a third of patients with PM. They can appear at disease onset, acute period, and even after treatment (delayed) and most often have adverse outcomes [19], which determine the relevance of their timely diagnostics, prevention, and treatment. Vasculitis in meningitis caused by pneumococcal and hemophilic infections are most commonly due to the tropism of these pathogens to the endothelial cells of cerebral vessels.

The diagnosis of cerebral vasculitis is established based on the results of clinical, laboratory, and neuro-imaging [such as magnetic resonance imaging (MRI) and angiography] studies.

Neurological examination in patients with cerebral vasculitis may reveal sensorimotor and cognitive deficits, personality changes, and affective or psychotic disorders. Clinical manifestations depend on the location of the lesion and area and volume of the cerebral lesion [14].

In the diagnostics of vasculitis, certain information on the degree of endothelial damage is obtained by determining desquamated (circulating) endothelialocytes (DEC) in the blood (normal, 2–4 cells/ μ L). However, it is impossible to distinguish which vessels (intracerebral or extracerebral) are involved in the pathological process. As endothelial dysfunction is accompanied by changes in the hemostasis system, one of the indicators of thrombogenesis is the fibrin breakdown product D-dimer, in which an increase in its level is noted in various pathological conditions such as hemorrhages, disseminated intravascular coagulation syndrome, thrombophlebitis, and thromboembolism.

The evaluation of D-dimer parameters allows diagnosing conditions accompanied by increased thrombogenesis and monitoring treatment efficiency [1].

Endothelial damage is observed in endothelial cells of microvessels, constitutively expressing the marker of cell differentiation CD31 [18], and direct damage to the brain tissue is determined by the detection of S100-positive cells that are expressed only in cells of neurogenic origin [7].

In the early stages, vessel changes are diagnosed during transcranial duplex scanning (TCDS) and neuroimaging. TCDS in PM reveals a decrease in the linear velocity of the blood flow in cerebral arteries and a change in the thickness of the intima-media complex.

Signs of ischemic or hemorrhagic stroke in MRI enable diagnosis of cerebral vasculitis [5]. The study of autopsy material allows diagnosis of cerebral vasculitis posthumously and reveals multiple small ischemic infarcts in the cortical and subcortical areas that are not diagnosed *in vivo* [1].

Endothelial dysfunction, cerebral ischemia, and severe metabolic disorders in PM require timely diagnosis and correction to improve the disease outcomes.

This study aimed to determine the characteristics of vascular disorders in children with PM.

MATERIALS AND METHODS

A comprehensive examination of 100 pediatric patients with PM, aged 1 month to 17 years 11 months, who were treated in the departments of neuroinfections and organic pathology of the nervous system, resuscitation, and intensive care of Children's Scientific Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia from 2009 to 2020, was performed. The criteria for the inclusion of pediatric patients in the study were the presence of an infectious syndrome and cerebral and meningeal symptoms.

Clinical and neurological examinations of the patients were performed upon hospital admission and daily throughout the hospitalization. The level of consciousness, severity of intoxication syndrome, and cerebral, meningeal, and focal symptoms were assessed. The etiology of PM was confirmed using standard methods in the microecology laboratory. To determine endothelial dysfunction, the amount of DEC in the blood serum was determined according to the method of Hladovec (1978) modified by Petrishchev and Vlasov [4].

The predisposition to thrombogenesis was determined by the quantitative level of the D-dimer in the blood. The latex agglutination method was used using D-Dimer Test strips (F. Hoffman-La-Roche Ltd.,

Switzerland) on a Cardiac Reader Immunochemical Express Analyzer (Roche Diagnostics, Switzerland). The study of D-dimer and DEC was performed three times upon admission and after 21 and 45 days from the disease onset.

Upon admission, as well as during the disease course, patients underwent TCDS of cerebral vessels using ultrasonic devices Toshiba Xario SSA-660A and Aloka SSD-3500 (Toshiba, Japan), which included examination of the vessels of the carotid system.

In the acute period of PM, brain MRI was performed on a Signa EchoSpeed 1.5 T superconducting magnetic tomograph (General Electric, USA). The radiation program consisted of pulse sequences spin echo, fast-spin echo, inversion recovery, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), and diffusion-weighted imaging (DWI) to obtain proton density (PD), T1- and T2-weighted images in three planes. All patients underwent contrast enhancement of the image using intravenous Omniscan at a dose of 0.2 mg/kg and non-contrast MR angiography of cerebral vessels. During the study, the terms of normalization of the DEC and D-dimer levels were estimated.

Statistical data processing was performed using the Microsoft Excel 2007 program. The results were analyzed in a personal computer with the Statistica 7 software package. Results were statistically analyzed using nonparametric methods of variation statistics. The average values and standard deviation were calculated. Fisher's F-test, Pearson's χ^2 , and Student's *t*-test were used to assess the significance of differences. Differences were considered significant at $p < 0.05$. The results of the clinical and laboratory studies were also evaluated over time by the paired correlation test.

RESULTS

The analysis of the etiological structure of meningitis showed the predominance of meningococcal (57 %) and hemophilic (20 %) infections, while pneumococcal infection (8 %) was less common. Meningitis of meningococcal etiology was more often recorded in children aged 3–7 years (71.0 %), while in young children, hemophilic meningitis (HibM) was detected in 36.0 % of cases. Meningitis of meningococcal and hemophilic etiology progressed most severely mainly in adolescents, which was probably due to hormonal changes during puberty.

The clinical aspects of PM relied on the disease etiology. The clinical presentation of meningococcal meningitis was characterized by acute intoxication. In 90 % of the cases, the disease onset was accompanied by a high fever, up to 39°C–40°C, increasing atony, and cerebral symptoms. Moreover, 80 % of pediatric patients had a clinical presentation of septic shock.

The HibM onset was acute in 60% of children and hyperacute in 20%. However, in children aged 5 months to 3 years in 25% of cases, PM development was preceded by symptoms of an acute respiratory infection, which indicated a subacute disease development. In 49% of cases, patients had signs of impaired consciousness to sopor, and in 60%, they had focal neurological symptoms. In all children, pneumococcal meningitis was characterized by very acute onset, a rapid increase in intoxication, and the formation of cerebral edema. Pronounced meningeal symptoms were distinctive.

PM was moderate in 30% of pediatric cases, severe in 51%, and extremely severe in 19% of cases. Outcomes of PM were dependent on the disease severity. In moderate and severe PM, recovery took place in 68% and 30% of the cases, respectively, while in extremely severe PM, 89.5% of the children had a protracted disease course with the development of neurological deficits of varying severities.

DEC indicators in the acute period of PM were elevated; however, their maximum indicators were detected in PM of meningococcal and hemophilic etiology (13.23 ± 0.52 and 9.97 ± 0.57 cells per 100 μL , respectively). In meningitis of pneumococcal and unspecified etiology, the DEC level increased in the acute period; however, the values were lower (7.2 ± 0.52 and

4.94 ± 0.86 cells/ μL , respectively). High numbers of DEC were noted up to day 45 in PM of meningococcal, hemophilic, and pneumococcal etiologies.

The study revealed significant differences in DEC indicators in the acute period, depending on age. In children aged 1 year, up to 2 years 11 months (early preschool), and 3–7 years (preschoolers) in the acute period of PM, the DEC indicators were higher than in those age 12–17 years (adolescents) and amounted to average 9.2 ± 0.48 cells/ μL . However, during the disease course in patients aged <7 years, the normalization of DEC values by day 45 corresponded to the normal values, while in adolescents, with relatively low DEC values (7.1 ± 0.79 cells/ μL) in the acute period (day 45), significantly high values of endothelial damage indicators persisted (Table 1).

The disease severity corresponded to destructive changes in the vascular endothelium. In moderate disease, the average DEC values in the acute period were significantly lower than those in severe and extremely severe courses and accounted for 7.6 ± 0.71 , 8.9 ± 0.85 , and 9.9 ± 1.08 cells/ μL , respectively. In severe and extremely severe PM, elevated DEC values persisted for a long time, up to day 45 (Table 2).

The study of D-dimer, a thrombogenesis marker, revealed a significant increase in the acute period in PM of various etiologies; however, the maxi-

Table 1 / Таблица 1

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

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

Age, years / Возраст, лет	Number / Количество	DEC quantity, cells/mcl / Количество ДЭЦ, кл./мкл		
		acute period (1–3 days) / острый период (1–3-й день)	days / дней 21	days / дней 45
1 month – 2 years 11 months / 1 мес. – 2 г. 11 мес.	25	9.1 ± 0.44	$6.38 \pm 0.34^*$	$4.3 \pm 0.25^*$
years / лет (3–7)	55	9.2 ± 0.48	$6.35 \pm 0.35^*$	$4.6 \pm 0.24^*$
years / лет (12–17)	20	7.6 ± 0.68	7.3 ± 0.65	6.9 ± 0.57

* $p < 0.05$.

Table 2 / Таблица 2

Dynamics of the number of desquamated endothelial cells (DEC) in purulent meningitis, depending on the severity of the disease ($n = 100$)

Динамика количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ДЭЦ) при гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести заболевания ($n = 100$)

Severity of purulent meningitis / Тяжесть гнойного менингита	Number / Количество	DEC quantity, cells/mcl / Количество ДЭЦ, кл./мкл		
		acute period (1–3 days) / острый период (1–3-й день)	days / дней 21	days / дней 45
Moderate / Среднетяжелая	30	7.6 ± 0.71	5.6 ± 0.53	4.2 ± 0.33
Heavy / Тяжелая	51	$8.9 \pm 0.85^*$	$7.9 \pm 0.83^*$	$6.6 \pm 0.62^*$
Extremely hard / Крайне тяжелая	19	$9.9 \pm 1.08^*$	$9.2 \pm 0.77^*$	$8.3 \pm 0.74^*$

* Differences $p < 0.05$ in the relative to moderate form of purulent meningitis.

* Различия $p < 0,05$ относительно среднетяжелой формы гнойного менингита.

Table 3 / Таблица 3

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

Age, years / Возраст, лет	Number / Количество	D-dimer, mcg/l / Д-димер, мкг/л		
		acute period (1–3 days) / острый период (1–3-й день)	days / дней 21	days / дней 45
1 month – 2 years 11 months / 1 мес. – 2 г. 11 мес.	25	1312.83 ± 125.41	425.30 ± 94.08*	419.73 ± 42.61*
years / лет (3–7)	55	2031.93 ± 231.79*	685.98 ± 181.12*	421.64 ± 45.39*
years / лет (12–17)	20	1998.45 ± 211.33*	694.91 ± 310.53*	710.95 ± 295.12*

* $p < 0.05$.

Table 4 / Таблица 4

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

Severity of purulent meningitis / Тяжесть гнойного менингита	Number / Количество	D-dimer, mcg/l / Д-димер, мкг/л		
		acute period (1–3 days) / острый период (1–3-й день)	days / дней 21	days / дней 45
Moderate / Среднетяжелая	30	1238.13 ± 187.46	512.085 ± 132.54	275.98 ± 138.13
Heavy / Тяжелая	51	1850.35 ± 345.84	756.74 ± 354.94*	612.35 ± 257.31*
Extremely hard / Крайне тяжелая	19	2356.76 ± 589.02	1750.75 ± 439.05*	985.01 ± 461.84*

* Differences $p < 0.05$ in the relative to moderate form of purulent meningitis.

* Различия $p < 0,05$ относительно среднетяжелой формы гнойного менингита.

imum values were revealed in PM of hemophilic ($2045.91 \pm 346.00 \mu\text{g/L}$) and meningococcal ($1978.34 \pm 196.24 \mu\text{g/L}$) etiologies. In the analysis of D-dimer levels depending on age, the maximum values were detected in patients of preschool age (3–7 years) and adolescents (>12 years) with 2031.93 ± 231.79 and $1998.45 \pm 211.33 \mu\text{g/L}$, respectively. In the analysis of changes over time in indicators in all age groups, by day 21 from disease onset, a decrease in D-dimer level by 3–3.5 times was noted (Table 3). The dependence of D-dimer parameters on the disease severity was also established; the more severe the disease, the higher the thrombogenesis rate (Table 4).

TCDS of cerebral vessels in PM in 90 % of children revealed a decrease in the linear velocity of blood flow in the posterior and middle cerebral arteries. In 28 % of the pediatric patients, a thickening of the intima-media complex was determined, which indicated a change in the vessel lumen due to inflammatory changes in its wall.

In 90 % of pediatric cases, the brain MRI showed the dilatation of the subdural space due to the pathological accumulation of fluid on PD, T1-WI, and T2-WI. With the intravenous administration of a contrast agent, all patients showed thickening and a selective increase in the signal intensity from the cerebral meninges on post-contrast images, which indicated damage to the vascular bed and impaired permeability of the blood–brain barrier.

In this study, 23 % of pediatric patients with PM of hemophilic and meningococcal etiologies had foci of pathological MR signal caused by vasculitis with multiple small ischemic zones of various sizes, round or oval in shape, with indistinct contours, which were localized in both the subcortical and periventricular regions of the white matter (Fig. 1). DWI MRI in 63 % of children showed multiple bilateral foci of infarcts, most likely due to small-vessel vasculitis (Fig. 2).

Non-contrast angiography revealed radiation findings in 34 % of the patients in the form of hypoplasia (14 %), asymmetry (18 %), and pathological tortuosity (5 %) of the posterior cerebral artery, anterior cerebral artery, vertebral arteries, variants of the open arterial circle of Willis (3 %), and posterior trifurcation of the internal carotid artery (2 %).

DISCUSSION

An analysis of the results suggests pronounced damage to the endothelium of the vessels of the general circulatory bed (generalized vasculitis) and meninges under the action of bacterial agents that cause a «cytokine explosion» with the deployment of a cascade of inflammatory reactions [15, 21]. Despite the etiotropic antibiotic therapy, long-term high numbers of endothelial cells in the acute period of PM indicate pronounced damage to the endothelium due to bacteremia, which requires additional use of endothelial-protective drugs [9].

Ultrasound examination of the great vessels allows assessment of their size, identify dilatation (aneurysms) or narrowing of the lumen, atherosclerotic plaques, and blood clots, and quantify the rate and nature of blood flow [20].

Thus, for the early diagnosis of cerebrovascular disorders in PM in children, a comprehensive examination is required, including not only obtaining clinical and laboratory data, but also a neuroimaging study.

CONCLUSION

In PM, a generalized vasculitis is registered, including cerebral vasculitis, which is presented not only by damage to the vessel wall but also by its dysfunction, which is characterized by a significant increase in circulating endotheliocytes and D-dimer level. Another marker of damage to cerebral vessels in PM is thickening and a selective increase in the signal intensity from the meninges of the brain on post-contrast MRI. Long-term (for 45 days) changes in DEC parameters in PM, correlating with MRI changes, persistent neurological symptoms, indicate the pathogenetic significance of the structural and functional properties of the vascular wall in the genesis of neuroinfections in children. The changes revealed necessitate the prescription of endothelium-protective drugs and anticoagulant drugs in the acute period of PM, which will improve the disease outcomes and reduce the duration of hospitalization of pediatric patients.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article. They have read and approved the final version before its publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no external funding.

REFERENCES

1. Vil'nits AA. *Gnoinye meningity u detei: kliniko-patogeneticheskie, diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie aspekty intrakranial'nykh oslozhnenii* [dissertation]. Saint Petersburg; 2019. (In Russ.)
2. Martynov VA, Zhdanovich LG, Karaseva EA, et al. Complications of bacterial meningitis. *Infectious diseases: news, views, education*. 2018;7(1):54–59. (In Russ.)
3. Nagibina MV. *Bakterial'nye gnoinye meningity: aktual'nye problemy patogeneza, diagnostiki i lecheniya* [dissertation abstract]. Moscow; 2017. 46 p. (In Russ.)
4. Petrishchev NN, Vlasov TD. *Fiziologiya i patofiziologiya ehndoteliya*. Saint Petersburg: SPbGMU; 2003. 438 p. (In Russ.)
5. Selezneva SV. Tserebral'nye vaskulopatii (vaskulity): osobennosti kliniki, diagnostika, printsipy lecheniya. *Zdorov'e Ukrainy*. 2017;(3):42–43. (In Russ.)
6. Skripchenko NV, Lobzin YuV, Vil'nits AA. Gnoinye meningity u detei: rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd., pererab. Saint Petersburg: SINEHL; 2017. (In Russ.)
7. Skripchenko NV, Shirokova AS. Neuron-specific enolase and s100 protein as biomarkers of brain damage. Review and clinical application. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2016;(4):16–25. (In Russ.)
8. Skripchenko NV, Lobzin YuV, Voytenkov VB, et al. Innovations in the management of children's neuroinfections. *Children Infections*. 2017;16(3):5–9. (In Russ.)
9. Skripchenko NV, Trofimova TN, Ivanova GP, et al. Sovershenstvovanie lecheniya neirolektsii, 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 meditsinskaya akademiya; 2016. 85 p. (In Russ.)
11. Alamarat Z, Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children. *Infect and Drug Resist*. 2020;13:4077–4089. DOI: 10.2147/IDR.S240162
12. Allama A, Ammarb H, Radwanc A. Serum homocysteine level and eye involvement in Egyptian patients with Behçet's disease. *The Egyptian Rheumatologist*. 2014;36(1):29–34. DOI: 10.1016/j.ejr.2013.09.002
13. Engelen-Lee JY, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis complicating pneumococcal meningitis: An autopsy study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):20. DOI: 10.1186/s13613-018-0368-8
14. Jillella DV, Wisco DR. Infectious causes of stroke. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(3):285–292. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000547
15. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3): 557–591. DOI: 10.1128/CMR.00008-11
16. Poil AR, Shaukat A, Case KD. Pneumococcal Meningitis Complicated by Cerebral Vasculitis, Abscess, Hydrocephalus, and Hearing. *Loss Rep Infect Dis*. 2018;2018:8528023. DOI: 10.1155/2018/8528023
17. Ramineni KK, Bandaru O, Jakkani RK. Early cerebral vasculitic infarcts in acute pneumococcal meningitis. *Curr J Neurol*. 2020;19(1):45–46. DOI: 10.18502/ijnlv19i1.3293

18. Rohlwin 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, Engelland 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
- Уральской государственной медицинской академии. 2010. № 21. С. 290–293.
10. Солдаткин П.К. Бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты: учебное пособие. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия, 2016. 85 с.
11. Alamarat Z., Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children // *Infect and Drug Resist*. 2020. Vol. 13, P. 4077–4089. DOI: 10.2147/IDR.S240162
12. Allama A., Ammarb H., Radwanc A. Serum homocysteine level and eye involvement in Egyptian patients with Behçet's disease // *The Egyptian Rheumatologist*. 2014. Vol. 36, No. 1. P. 29–34. DOI: 10.1016/j.ejr.2013.09.002
13. Engelen-Lee J.Y., Brouwer M.C., Aronica E., van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis complicating pneumococcal meningitis: An autopsy study // *Ann Intensive Care*. 2018. Vol. 8, No. 1. P. 20. DOI: 10.1186/s13613-018-0368-8
14. Jillella D.V., Wisco D.R. Infectious causes of stroke // *Curr Opin Infect Dis*. 2019. Vol. 32, No. 3. P. 285–292. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000547
15. Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M., van der Poll T., van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis // *Clin Microbiol Rev*. 2011. Vol. 24, No. 3. P. 557–591. DOI: 10.1128/CMR.00008-11
16. Poil A.R., Shaukat A., Case K.D. Pneumococcal Meningitis Complicated by Cerebral Vasculitis, Abscess, Hydrocephalus, and Hearing // *Loss Rep Infect Dis*. 2018. Vol. 2018. ID 8528023. DOI: 10.1155/2018/8528023
17. Ramineni K.K., Bandaru O., Jakkani R.K. Early cerebral vasculitic infarcts in acute pneumococcal meningitis // *Curr J Neurol*. 2020. Vol. 19, No. 1. P. 45–46. DOI: 10.18502/ijnlv19i1.3293
18. Rohlwin 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., Engelland K., et al. Clinical perspective on Primary Angiitis of the Central Nervous System in Childhood (cPACNS) // *Front Pediatr*. 2020. Vol. 8. ID281. DOI: 10.3389/fped.2020.00281
21. Yau B., Hunt N.H., Mitchell A.J., Too L.K. Blood–Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in Streptococcus pneumoniae Meningitis // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, No. 11. P. 3555. DOI: 10.3390/ijms19113555

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*

◆ 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

◆ 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

◆ Information about the authors

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

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

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

◆ Информация об авторах

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

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

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

© Elena S. Kulygina, Maxim P. Razin, Sergey B. Petrov, Elena B. Dunaeva, Victoria A. Makhneva
Kirov State Medical University, Kirov, Russia

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

Received: 11.08.2021

Revised: 22.09.2021

Accepted: 27.10.2021

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

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

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

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

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

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

© Е.С. Кулыгина, М.П. Разин, С.Б. Петров, Е.Б. Дунаева, В.А. Махнева
Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

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

Поступила: 11.08.2021

Одобрена: 22.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

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

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

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

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

Выводы. Доказана достаточно высокая эффективность Полиоксидония в комплексном лечении детей со вторичным пиелонефритом при выявлении у них исходно сниженного количества CD19-лимфоцитов и уровня иммуноглобули-

нов (особенно иммуноглобулина А) и высокого содержания хелперных клеток, для повышения показателей фагоцитоза и количества NK-лимфоцитов. Лечебная тактика в отношении детей со вторичным пиелонефритом должна быть определена с учетом индивидуальных иммунологических сдвигов.

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

BACKGROUND

Secondary pyelonephritis (SP) remains relevant in children because of its high prevalence and difficulties that arise during diagnostics, treatment, and prevention [3, 4, 6, 22]. Aggravation of congenital obstructive uropathy (such as vesicoureteral reflux, megaloureter, and hydronephrosis) is not only due to changes in the renal collecting system and medulla [8, 11, 12, 18, 19] but also due immunopathological processes [1, 5, 7, 9, 14, 15] that occur in the presence of high virulence of uropathogens that have overwhelmed the threshold of immunity [3, 4, 17]. Current scientific literature has abundant data on the course of immunopathological conditions associated with SP in pediatric patients and methods to minimize them [2, 10, 13, 20, 21, 23, 24]. However, the methods of possible immunocorrection are still insufficiently examined, and the long-term results of the complex therapy of SP in pediatric patients remain nearly uninvestigated.

This study aimed to analyze immunological disorders in pediatric patients with SP and to determine the efficiency of Polyoxidonium® (tablet drug) for their correction.

MATERIALS AND METHODS

An open, controlled, prospective, comparative, single-center study was conducted at the Kirov Regional Children's Clinical Hospital and the Department of Pediatric Surgery, Kirov State Medical University. The sample size was not calculated previously. The study group consisted of 40 pediatric patients aged 5–15 years ($Me = 10$; $Q_1 = 6$; $Q_3 = 14$) with SP associated with congenital urological pathology, including 18 boys (45%) and 22 girls (55%). All patients underwent general clinical, biochemical, bacteriological, radiological instrumental, ultrasound, and immunological studies. Subsequent changes in the studied parameters were assessed in stages, namely, upon hospital admission and three months after the inpatient treatment. All patients previously (3–7 years ago) were successfully operated on for unilateral congenital obstructive uropathy (congenital hydronephrosis, $n = 28$; vesicoureteral reflux, $n = 9$; megaloureter, $n = 3$). They were admitted to the hospital with incomplete clinical and laboratory remission and received standard examination and treatment ac-

cording to the 2018 clinical guidelines [8]. Oral therapy with Polyoxidonium was initiated, with a dose of one tablet (12 mg) once a day for children aged >10 years and 1/2 tablet (6 mg) once a day for those aged 5–10 years for seven days. The tablet form of the drug, approved for use according to the instructions for three years, was used.

Polyoxidonium was used according to a special permit protocol of the local ethics committee. Parental consent was obtained in each case. Polyoxidonium was acquired by a medical institution by decision of a medical conference. The control group consisted of 100 apparently healthy children (health groups 1 and 2) aged 5–17 years ($Me = 10$; $Q_1 = 7$; $Q_3 = 14$), living in the Kirov region and city of Kirov, including 42 boys (42%) and 58 girls (58%).

Venous blood was collected to assess immune activities under the same conditions, strictly on an empty stomach, in the morning. This was due to the formation of certain biorhythms in the immune system. The venous blood of each patient was processed according to the standard procedure, i.e., “binding” with monoclonal antibodies + lysing without fixation and washing.

The CD3 cell count in the peripheral blood was determined by direct immunofluorescence (Preparat, Russia), using monoclonal antibodies. The CD16 lymphocyte (natural killer [NK] cells) count was determined using flow cytometry on FACS Canto™ II flow cytometers (Becton & Dickinson, USA) for cell immunophenotyping by multicolor flow cytofluorometry. The results were presented in absolute numbers and percentage. The counts of CD3 cell subpopulations (types CD8 and CD4 lymphocytes) and CD19 lymphocytes were determined by indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies (Preparat, Russia). The levels of immunoglobulins (Ig) A, M, and G were determined by radial immunodiffusion according to Mancini using monospecific antisera. The immunoregulatory index (CD4/CD8) was the percentage of these cells. Changes in phagocytic parameters were assessed by studying the phagocytic index and phagocytic activity of neutrophils, which was determined using latex particles as a phagocytosed object. The result was presented as a percentage. The phagocytic index is an index of the average number of latex particles ingested by one phagocyte. The concentration of circulating immune

complexes in the sera of patients was determined using the precipitation method with PEG-600 using reagent kits (Vector-Best, Russia), and the result was expressed in units of optical density.

Data obtained were compared with the results of the specified indicators in 100 apparently healthy children (health groups 1 and 2) of the same age, living in the Kirov region and city of Kirov.

Immunogram parameters were represented by quantitative and qualitative features. Immunogram parameters presented as absolute values, namely, the count of cells per 1 μL (cells/ μL) or count of cells $\times 10^{-9}$ per 1 L, were used as quantitative features in the study. The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of distributions of sample quantitative features. This test showed that part of the quantitative data has deviated from the normal distribution; thus, median Me and quartiles $[Q_1; Q_3]$ were used to describe quantitative features, and non-parametric methods were used for data analysis. Qualitative data were presented as relative values ($p, \%$) and 95% confidence intervals (95% CI) for relative values; 95% CI values were calculated using the Wilson method. The significance of differences in related (dependent) quantitative data was assessed using the Wilcoxon test and that in independent sample quantitative data was performed using the Mann–Whitney test. The characteristic of the significance of differences in quantitative data was presented depending on the criterion selected, namely, the values of the Wilcoxon test (T), Mann–Whitney test (U), and level of significance (p). McNemar's test was used to assess the significance of the differences in the associated qualitative data (indicators of the immunogram, represented by relative values at admission to the hospital and 3 months after the treatment). Yates' continuity-corrected chi-square test (χ^2) was used to assess the significance of differences in independent qualitative data (indicators of the immunogram, represented by relative values 3 months after the treatment in the study group and control group). The frequencies in the cells of four-field tables when calculating these criteria were represented by the count of cells per 1 mL. The characteristic of the significance of differences in qualitative data was presented depending on the selected criterion, namely, the value of McNemar's test (χ^2 McNemar), value of the chi-square test (χ^2), degree of freedom (df), and level of significance (p). The p lower than 0.05 was selected as the critical level of the significance of differences (p). The analysis of the power of the selected criteria for assessing the significance of differences showed

that given the number of cases in the study group ($n = 40$) and control group ($n = 100$) and the selected critical level of the significance of differences ($p < 0.05$), the power value of these criteria exceeded 0.9. Statistical processing was performed using Microsoft Excel and Statistica 10.0 software packages.

RESULTS AND DISCUSSION

An assessment of the significance of the difference between the study group and control group by age did not reveal any differences ($U = 1955.0$; $p = 0.84$). When comparing the study group and control group by gender, no significant differences were also found ($\chi^2 = 0.11$; $df = 1$; $p = 0.75$).

Various shifts in immune reactivity were revealed (Table 1), namely, a decreased level of IgA, a significant increase in the level of IgG, and the level of circulating immune complexes in children upon admission did not reach high concentrations. As regards the characteristics of cellular immunity in pediatric patients with secondary obstructive pyelonephritis, a significant increase in the relative counts of $CD3^+/CD19^-$ lymphocytes was noted with a decrease in their absolute counts and a downward trend in $CD3^-/CD19^+$ in their absolute and relative values. The existing immune shifts in children before the start of the complex therapy for obstructive pyelonephritis were also characterized by a significant increase in the count of NK cells. Signs of immune system stimulation in response to the antigen and possible occurrence of hyperreactive syndromes include a significant increase in the count of T-helper lymphocytes of the $CD3^+/CD4^+$ phenotype in these patients. The relative count of $CD3^+/CD18^+$ T cell tended to increase and their absolute count decreased. On admission of pediatric patients with SP, reduced rates of phagocytosis were noted.

Polyoxidonium was chosen for immunocorrective therapy because of the immunomodulatory, detoxifying, antioxidant, and moderate anti-inflammatory effects of its active substance, i.e., azoximer bromide. The main mechanism of action of this drug is attributed to its direct effect on phagocytic cells and NK cells and stimulation of antibody formation and synthesis of interferon-alpha and interferon-gamma [14].

Regarding the effects of Polyoxidonium on changes in humoral immunity, in comparison with the healthy group (Table 2), significant differences in dynamics were noted, which demonstrated an increase in the blood level of IgG ($p < 0.001$). However, the IgG level after the Polyoxidonium

Table 1 / Таблица 1

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

Parameter / Показатель	Median / Среднее значение <i>Me [Q₁; Q₃]</i>
CD3 ⁺ /CD19 ⁻ , cells in μkl / CD3 ⁺ /CD19 ⁻ , кл./мкл	1.7 [1.41; 2.53]
CD3 ⁻ /CD19 ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁻ /CD19 ⁺ , кл./мкл	0.28 [0.21; 0.41]
CD3 ⁻ /CD(16 ⁺ 56 ⁺) ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁻ /CD(16 ⁺ 56 ⁺) ⁺ , кл./мкл	4.99 [4.76; 5.69]
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , кл./мкл	1.43 [1.28; 1.64]
CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , кл./мкл	0.29 [0.27; 0.32]
Immunoregulatory index / Иммунорегуляторный индекс	2.92 [2.44; 3.01]
IgA, g/l / IgA, г/л	1.3 [0.77; 1.7]
IgG, g/l / IgG, г/л	11.6 [9.6; 13.6]
IgM, г/л / IgM g/l	1.2 [0.85; 2.0]
Circulating immune complexes, units of optical density / Циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. плотн.	0.06 [0.04; 6.06]
Phagocytic index / Фагоцитарный индекс	9.3 [7.7; 11.90]
CD3 ⁺ /CD19 ⁻ , % [CI 95% / ДИ 95 %]	76.12 [74.45–77.89]
CD3 ⁻ /CD19 ⁺ , % [CI 95% / ДИ 95 %]	12.80 [11.49–14.0]
CD3 ⁻ /CD(16 ⁺ 56 ⁺) ⁺ , % [CI 95% / ДИ 95 %]	48.09 [47.16–49.02]
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , % [CI 95% / ДИ 95 %]	68.28 [66.3–70.76]
CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , % [CI 95% / ДИ 95 %]	28.2 [25.46–30.95]
Phagocytic activity of neutrophils, % [CI 95%] / Фагоцитарная активность нейтрофилов, % [ДИ 95 %]	54.87 [45.31–64.45]

therapy was higher than its level before the start of the therapy, but the difference was not significant. The IgA level increased significantly after treatment with Polyoxidonium (Table 3). The amounts of circulating immune complexes were significantly lower in the Polyoxidonium group than in the healthy group ($p < 0.001$), and no significance was found when compared with the indicators measured on hospital admission.

The total leukocyte count in pediatric patients who received conventional treatment with a course of immunocorrective therapy with Polyoxidonium decreased in comparison with the indicators on admission and in healthy children ($p < 0.001$). The absolute count of lymphocytes after immunocorrective therapy was significantly higher than that before therapy ($p < 0.001$) and reached the normal values.

The absolute count of CD3⁺/CD19⁻ T-lymphocytes significantly decreased after treatment with Polyoxidonium relative to the parameters at admission ($p < 0.001$) and indices of healthy children ($p < 0.001$). The relative count of CD3⁺/CD19⁻ cells also decreased significantly after treatment with

Polyoxidonium compared with the values at admission ($p < 0.001$). A significant effect was noted, which demonstrated an increase in the count of B-lymphocytes (CD3⁻/CD19⁺) after treatment with Polyoxidonium when compared with the indicators at admission ($p < 0.001$). However, this indicator was significantly lower in the healthy group after treatment ($p = 0.02$).

Changes in phagocytosis parameters were characterized by the following patterns. The phagocytic activity of neutrophils in pediatric patients who received Polyoxidonium increased relative to the parameters at admission, showing significance ($p < 0.001$); despite the positive effect of the therapy, the indicators did not reach normal values ($p = 0.09$). The phagocytic index after treatment was higher than at admission ($p < 0.001$) and reached the level of healthy children, and the difference was insignificant when compared with the control group ($p = 0.03$). A significant decrease was noted in the relative NK cell count in the Polyoxidonium group after treatment compared with the values at admission ($p < 0.001$), but they still remained high relative to the healthy group ($p < 0.001$).

Table 2 / Таблица 2

Comparative table of immunogram parameters after a course of treatment in patients receiving Polyoxidonium and control group
Сравнение показателей иммунограммы после курса лечения у пациентов, получавших Полиоксидоний, и показателей контрольной группы

Parameter / Показатель	After Polyoxidonium / После Полиоксидония (n = 40)	Control / Контроль (здоровые) (n = 100)	Criteria / Критерии	p
CD3 ⁺ /CD19 ⁻ , cells in μkl / CD3 ⁺ /CD19 ⁻ , кл./мкл, Me [Q ₁ ; Q ₃]	1.59 [1.33; 1.94]	2.0 [1.53; 3.3]	U = 1168	<0.001
CD3 ⁻ /CD19 ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁻ /CD19 ⁺ , кл./мкл, Me [Q ₁ ; Q ₃]	0.39 [0.33; 0.45]	0.46 [0.3; 1.15]	U = 1684	0.02
CD3 ⁻ /CD(16 ⁺ 56 ⁺), % [CI 95%] / CD3 ⁻ /CD(16 ⁺ 56 ⁺), % [ДИ 95 %]	40.2 [39.67–40.91]	12.46 [12.01–12.91]	$\chi^2 = 4333.79$ (df = 1)	<0.001
CD3 ⁻ /(16 ⁺ 56 ⁺), cells in μkl / CD3 ⁻ /(16 ⁺ 56 ⁺), кл./мкл, Me [Q ₁ ; Q ₃]	10.3 [6.6; 17.9]	2.57 [1.29; 5.57]	U = 960	<0.001
CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , % [CI 95%] / CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , % [ДИ 95 %]	23.37 [21.63–25.11]	27.63 [25.77–29.49]	$\chi^2 = 10.71$ (df = 1)	0.001
CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , кл./мкл, Me [Q ₁ ; Q ₃]	0.51 [0.43; 0.61]	0.62 [0.6; 0.65]	U = 792	<0.001
IgG, g/l / IgG, г/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	11.76 [9.6; 14.2]	9.73 [9.12; 9.95]	U = 1804	<0.001
IgM, g/l / IgM, г/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	1.9 [0.93; 2.14]	1.26 [0.89; 1.49]	U = 1622	<0.001
Circulating immune complexes, units of optical density / Циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. плотн., Me [Q ₁ ; Q ₃]	0.06 [0.04; 0.07]	0.08 [0.07; 0.09]	U = 784	<0.001
Phagocytic index / Фагоцитарный индекс, Me [Q ₁ ; Q ₃]	11,00 [8,5; 11,4]	10,75 [10,5; 11,95]	U = 1912	0,19

Table 3 / Таблица 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 [Q₁; Q₃]
Наиболее значимые показатели динамики иммунограммы в группе детей, получивших курс препарата «Полиоксидоний» (абсолютные величины), Me [Q₁; Q₃]

Наиболее значимые показатели динамики иммунограммы в группе детей, получивших курс препарата «Полиоксидоний» (абсолютные величины), Me [Q₁; Q₃]

Parameter / Показатель	On admission / При поступлении (n = 40)	After Polyoxidonium / После курса Полиоксидония (n = 40)	T Wilcoxon / T-критерий Вилкоксона	p
IgA, g/l / IgA, г/л	1.3 [0.77; 1.7]	2.56 [2.25; 3.01]	179.0	<0.001
CD3 ⁺ /CD19 ⁻ , cells in μkl / CD3 ⁺ /CD19 ⁻ , кл./мкл	1.7 [1.41; 2.53]	1.59 [1.33; 1.94]	0.0	<0.001
CD3 ⁻ /CD19 ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁻ /CD19 ⁺ , кл./мкл	0.28 [0.21; 0.41]	0.39 [0.33; 0.45]	0.0	<0.001
CD3 ⁻ /CD(16 ⁺ 56 ⁺), cells in μkl / CD3 ⁻ /CD(16 ⁺ 56 ⁺), кл./мкл	4.99 [4.76; 5.69]	10.3 [6.6; 17.9]	0.0	<0.001
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , кл./мкл	1.43 [1.28; 1.64]	0.92 [0.73; 1.14]	0.0	<0.001
CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , cells in μkl / CD3 ⁺ /CD18 ⁺ , кл./мкл	0.29 [0.27; 0.32]	0.51 [0.43; 0.61]	0.0	<0.001
Lymphocytes, cells $\times 10^9/\text{l}$ / Лимфоциты, кл. $\times 10^9/\text{л}$	34.0 [28.0; 45.0]	45.0 [38.0; 48.0]	0.0	<0.001
White blood cells, cells $\times 10^9/\text{l}$ / Лейкоциты, кл. $\times 10^9/\text{л}$	6.2 [5.2; 7.4]	5.09 [4.77; 6.73]	0.0	<0.001
Phagocytic index / Фагоцитарный индекс	9.3 [7.7; 11.90]	11.0 [8.5; 11.4]	0.0	<0.001

Table 4 / Таблица 4

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

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

Parameter / Показатель	On admission / При поступлении, %	After Polyoxidonium / После курса Полиоксидония, %	McNemar's test / Критерий Мак-Нимара(χ^2)	<i>p</i>
Phagocytic activity of neutrophils / Фагоцитарная активность нейтрофилов	54.87	68.21	12.02	<0.001
CD3 ⁺ /CD19 ⁻	76.12	69.96	83.11	<0.001
CD3 ⁻ /CD19 ⁺	12.80	16.55	62.01	<0.001
CD3 ⁻ /CD(16 ⁺ 56 ⁺) ⁺	48.09	40.29	46.11	<0.001
CD3 ⁺ /CD4 ⁺	68.28	41.16	519.0	<0.001
CD3 ⁺ /CD18 ⁺	28.2	23.37	239.1	<0.001

The absolute NK cell count increased significantly after treatment with Polyoxidonium ($p < 0.001$).

The treatment of pediatric patients with SP was reflected in the correction of not only immune parameters but also other laboratory and clinical parameters. After treatment, SP in all treated patients was in the stage of complete clinical and laboratory remission. This fact has already been recorded in some scientific publications [15, 25].

Thus, the inclusion of Polyoxidonium in the complex therapy of SP in children led to the most significant results, as when it was used, the level of IgA increased; the total lymphocyte count, B-cell count (but did not reach the norm), and CD18-lymphocyte count tends to normalize; the T-lymphocyte and CD4 cell counts decreased; and the parameters of phagocytosis and (most significantly) NK count increased, which was partially confirmed by other authors (Table 4) [10, 25]. The limitations of this study are possibly due to the relatively small size of the study group and the lack of randomization and preliminary calculation of samples.

CONCLUSION

This study found a rather high efficiency of Polyoxidonium in the complex treatment of pediatric patients with SP with an initially reduced CD19 lymphocyte count and immunoglobulin A level and excessively high levels of helper cells to increase phagocytosis parameters and NK cell count.

Nevertheless, the currently actively promoted Russian immunocorrector Polyoxidonium is certainly not a panacea, and it should not be included in the over-the-counter list, as it has traced effects on the body.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, and they have read and approved the final version before its publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was conducted in accordance with the research plan of the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia. The authors did not receive financial support from drug-manufacturing companies.

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, Nastaushcheva 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 chil-

- dren 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. Protivoret-sidivnyi ehffekt magnitoinfrakrasnoi lazeroterapii i immunomoduliruyushchei terapii polioksidoniem pri khronicheskom pielonefrite detei. *Medical newsletter of Vyatka*. 2009;(2–4):8–11. (In Russ.)
6. Illek YaYu, Razin MP, Zaitseva GA, et al. *Khronicheskii pielonefrit v detskom vozraste*. Kirov, 2009. (In Russ.)
7. Kolesnikova NV, Ktyants VL. The condition of congenital and adaptive immunity at the aggravation of the chronic pyelonephritis at children. *Kuban scientific medical bulletin*. 2009;(3):54–57. (In Russ.)
8. Soyuz pediatrov Rossii. *Infektsii mochevyvodyashchikh putei u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2018. 24 p. (In Russ.)
9. Lolaeva BM, Dzeliev ISh. Cytokine profile in infants with megaureter complicated by pyelonephritis. *Kuban scientific medical bulletin*. 2014;(2):80–82. (In Russ.)
10. Merkodanova YuA, Utts IA. Tsitokinovyi profil' mochi pri razlichnykh ehtiopatogeneticheskikh variantakh khronicheskogo pielonefrita u detei. *Saratov journal of medical scientific research*. 2011;7(4):901–904. (In Russ.)
11. Morozov DA, Morozova OL, Zakharova NB, Lakomova DYU. Patogeneticheskie osnovy i sovremennye problemy diagnostiki khronicheskogo obstruktivnogo pielonefrita u detei. *Urologiia*. 2013;(2):129–134. (In Russ.)
12. Morozov DA, Morozova OL, Zakharova NB. Prichiny i klyuchevye zven'ya patogeneza lokal'nogo vopaleniya v mochevyvodyashchikh putyakh u detei s 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 laktoferina 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 protivoret-sidivnyi ehffekty polioksidoniya pri khronicheskom pielonefrite u detei. *Perm medical journal*. 2010;27(3):33–38. (In Russ.)
17. Portnyagina EV, Kirgizov IV, Dudarev VA, et al. Diagnostics of disturbances in the immunogenic system of children with congenital hydronephrosis. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2011;(4):40–42. (In Russ.)
18. Prosova EE, Goremykin VI. Prognozirovanie obostrenii khronicheskogo pielonefrita u detei. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2018;(6) [Internet]. Cited: 2021 Feb 12. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28318> (In Russ.)
19. Razdolnina 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. Ehvolutsiya predstavlenii o mekhanizмах 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.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахмеджанова Н.И., Маматкулов Х.М. Влияние регионарной лимфатической антибиотикотерапии и иммунокоррекции на иммунологические показатели при хроническом пиелонефрите у детей // Нефрология. 2009. Т. 13, № 2. С. 75–80.
- Буряк В.Н., Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., и др. Иммунокорригирующая терапия при хроническом пиелонефрите в детском возрасте // Современная педиатрия. 2013. № 5. С. 186.
- Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Гребенникова И.В., и др. Изменение микрофлоры мочи у детей с внебольничной инфекцией мочевыводящих путей, госпитализированных в период с 1990 по 2015 г.:

- ретроспективное сплошное исследование серии случаев // Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17, № 3. С. 208–214. DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1890
4. Израилов М.И., Алискандиев А.М., Махачев Б.М., и др. Этиологический спектр возбудителей и особенности течения пиелонефрита у детей различных регионов Дагестана // Российский педиатрический журнал. 2018. Т. 21, № 6. С. 357–361. DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-6-357-361
 5. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Ваганова Е.А., и др. Противорецидивный эффект магнитоинфракрасной лазеротерапии и иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием при хроническом пиелонефрите детей // Вятский медицинский вестник. 2009. № 2–4. С. 8–11.
 6. Иллек Я.Ю., Разин М.П., Зайцева Г.А., и др. Хронический пиелонефрит в детском возрасте. Киров, 2009.
 7. Колесникова Н.В., Ктянц В.Л. Состояние врожденного и адаптивного иммунитета при обострении хронического пиелонефрита у детей // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. № 3. С. 54–57.
 8. Союз педиатров России. Инфекции мочевыводящих путей у детей: клинические рекомендации. Москва: Союз педиатров России, 2018. 24 с.
 9. Лолаева Б.М., Джалиев И.Ш. Цитокиновый профиль у детей раннего возраста при мегауретере, осложненном пиелонефритом // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 2. С. 80–82.
 10. Меркоданова Ю.А., Утц И.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 901–904.
 11. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Лакова Д.Ю. Патогенетические основы и современные проблемы диагностики хронического обструктивного пиелонефрита у детей // Урология. 2013. № 2. С. 129–134.
 12. Морозова О.Л., Морозов Д.А., Захарова Н.Б. Причины и ключевые звенья патогенеза локального воспаления в мочевыводящих путях у детей с обструктивными уropатиями // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 2. С. 117–123.
 13. Моругова Т.В., Чакрян С.А., Алибаева Г.Ф., и др. Иммуномодуляторы в лечении больных хроническим пиелонефритом // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2012. № 2. С. 418–426.
 14. Ни А., Быкова О.Г., Васильева Т.Г. Диагностическая роль фактора некроза опухоли-альфа и его рецептора второго типа в моче и крови у детей с пиелонефритом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 29–30.
 15. Пекарева Н.А., Белоусова Т.В., Трунов А.Н. Особенности содержания провоспалительных цитокинов и лактоферрина в моче детей с хроническим пиелонефритом в стадии клинической ремиссии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010. № 6. С. 131–137.
 16. Печёнкина Н.В., Попыванова Ю.В. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты полиоксидония при хроническом пиелонефрите у детей // Пермский медицинский журнал. 2010. Т. 27, № 3. С. 33–38.
 17. Портнягина Э.В., Киргизов И.В., Дударев В.А., и др. Диагностика нарушений системы иммуногенеза у детей с врожденным гидронефрозом // Детская хирургия. 2011. № 4. С. 40–42.
 18. Просова Е.Е., Горемыкин В.И. Прогнозирование обострений хронического пиелонефрита у детей // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6 [Internet]. Дата обращения: 12.02.2021. Доступ по ссылке: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28318>
 19. Раздолькина Т.И., Жаров А.Н., Дзюбич Л.И., Верещагина В.С. Вторичный обструктивный пиелонефрит у детей Республики Мордовия // Medicus. 2016. Т. 1, № 7. С. 88–89.
 20. Разин М.П., Батуров М.А., Лапшин В.И., и др. Отдаленные результаты применения двух различных схем иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении вторичного пиелонефрита у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 3. С. 68–73.
 21. Разин М.П., Игнатъев С.В., Иллек Я.Ю., и др. Эффективность использования квантовой терапии в комплексном послеоперационном лечении детей с врожденными обструктивными уropатиями 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 иммунофаном 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.

◆ 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

◆ 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

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

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

© М.В. Гавшук¹, И.М. Зорин², П.С. Власов², О.В. Лисовский¹, А.В. Гостимский¹, З.М. Саркисян¹, А.Н. Завьялова¹, А.В. Кабанов¹, Ю.В. Кузнецова¹, И.В. Карпатский¹, И.А. Лисица¹

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

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

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

Поступила: 09.08.2021

Одобрена: 15.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

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

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

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

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

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

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

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

© Maksim V. Gavshchuk¹, Ivan M. Zorin², Petr S. Vlasov², Oleg V. Lisovskii¹, Alexander V. Gostimsky¹, Zara M. Sarkisyan¹, Anna N. Zavyalova¹, Aleksandr V. Kabanov¹, Yulia V. Kuznetsova¹, Igor V. Karpatsky¹, Ivan A. Lisitsa¹

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

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

Received: 09.08.2021

Revised: 15.09.2021

Accepted: 27.10.2021

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

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

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

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

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

Keywords: gastrostomy; gastrostomy tube material; palliative medicine.

АКТУАЛЬНОСТЬ

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

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

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

Фирменные гастростомические питательные трубки балонного типа отличаются от силиконового мочевого катетера Фолея наличием внешней прижимной пластинки из силикона и пробки на конце. На момент написания статьи на сайте официального дистрибьютера стоимость фирменной гастростоми-

ческой трубки составила 4100 руб. без стоимости доставки¹. Стоимость силиконового катетера Фолея на рынке медицинских изделий — около 150 руб. без стоимости доставки². Стоимость катетеров из латекса значительно ниже.

Производители фирменных гастростомических трубок активно рекламируют свои изделия, призывая отказаться от использования мочевых катетеров. При этом основными аргументами называют возможность аллергических реакций на латекс, отсутствие внешних устройств фиксации и пробки, отсутствие официальной сертификации мочевых катетеров для установки в просвет желудка³.

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

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

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

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

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

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

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

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

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



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

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



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

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

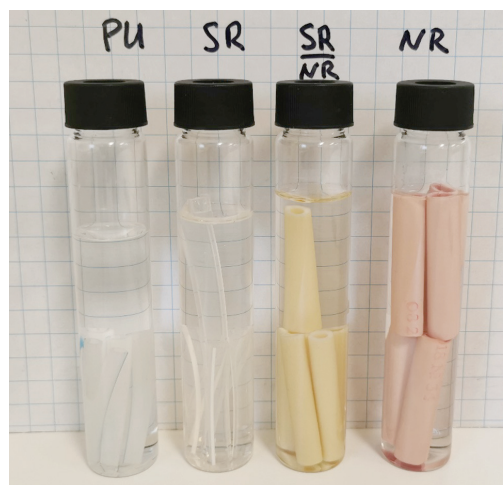


Рис. 3. Отрезки гастростомических трубок, помещенные в воду

Fig. 3. Sections of gastrostomy tubes placed in water

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

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

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

за счет экстракции растворимых компонентов латекса.

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

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

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

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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

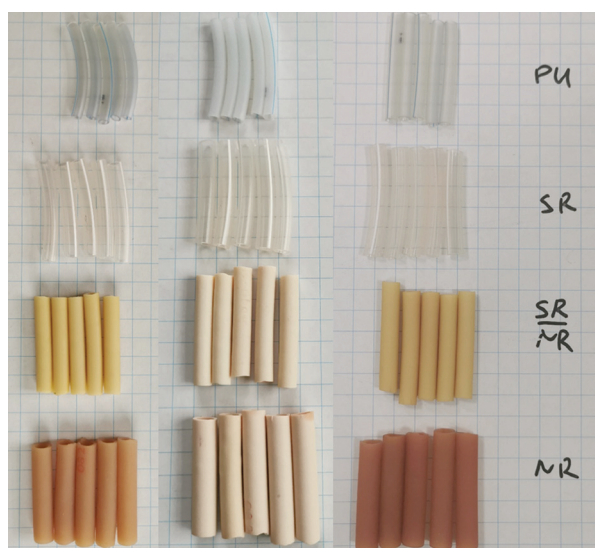


Рис. 4. Отрезки трубок слева направо до опыта, после воздействия 0,1 М раствора соляной кислоты в течение 14 сут при температуре 36 °С, после промывания и высушивания при 70 °С в течение суток

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

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

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

По результатам модельного эксперимента силиконовые и полиуретановые трубки продемонстрировали наименьшее поглощение жидкостей, изменение массы и длины, что свидетельствует об их устойчивости к повреждающим факторам в экс-

перименте и позволяет рекомендовать изделия из данных материалов при гастростомии.

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

REFERENCES

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

◆ Информация об авторах

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ Information about the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМОНИТОРА В ХОДЕ ОПЕРАЦИЙ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ

© А.В. Гостимский¹, А.Ф. Романчишен², С.С. Передереев¹, К.В. Вабалайте²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*Для цитирования:* Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Передереев С.С., Вабалайте К.В. Опыт применения нейромониторинга в ходе операций на щитовидной железе у детей // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 53–58. <https://doi.org/10.17816/PED12553-58>

Поступила: 17.08.2021

Одобрена: 21.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

Актуальность. Тиреоидная хирургия сопряжена с риском осложнений, ухудшающих течение послеоперационного периода и приводящих к инвалидизации пациентов. Одним из таких осложнений является повреждение возвратного гортанного нерва, вызывающее нарушение фонации, а в случае двустороннего поражения – нарушения дыхания.

Цель работы – изучение особенностей методики и эффективности применения нейромониторинга в ходе операций на щитовидной железе.

Материалы и методы. Исследование проводилось на серии из 55 клинических наблюдений заболеваний щитовидной железы у детей. Интраоперационный мониторинг проводился с помощью аппарата C2 Nerve Monitor компании Inomed, который регистрирует потенциал действия на голосовых складках, вызванный электростимуляцией возвратного гортанного нерва.

Результаты. В 52 наблюдениях во время хирургических вмешательств не наблюдалось снижения амплитуды сигнала нейромониторинга. В 2 наблюдениях интраоперационно выявлено снижение амплитуды сигнала, связанное с чрезмерной тракцией нерва. В 1 наблюдении отмечалось отсутствие сигнала в конце операции и сохранение подвижности голосовых связок в послеоперационном периоде, вероятно, обусловленное техническими погрешностями выполнения интраоперационного мониторинга. У одного пациента во время операции изменений сигнала нейромониторинга не происходило, но после хирургического вмешательства отмечалось нарушение голосовой функции, которая восстановилась полностью в течение 3 мес. По всей вероятности, данные изменения обусловлены техникой интубации трахеи.

Заключение. Нейромониторинг является дополнительным методом поиска возвратного гортанного нерва, но ни в коем случае не отменяет необходимость деликатной анатомической идентификации последнего.

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

EXPERIENCE OF USING A NEUROMONITOR DURING THYROID SURGERY IN CHILDREN

© Alexander V. Gostimsky¹, A.F. Romanchishen², S.S. Peredereev¹, K.V. Vabalayte²¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*For citation:* Gostimsky AV, Romanchishen AF, Peredereev SS, Vabalayte KV. Experience of using a neuromonitor during thyroid surgery in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(5):53-58. <https://doi.org/10.17816/PED12553-58>

Received: 17.08.2021

Revised: 21.09.2021

Accepted: 27.10.2021

Background. Thyroid surgery is associated with the risk of complications that worsen the course of the postoperative period and lead to disability of patients. One of these complications is damage to the recurrent laryngeal nerve, causing impaired phonation, and in the case of bilateral lesions, respiratory impairment.

The aim of this work was to study the features of the technique and the effectiveness of the use of neuromonitoring during operations on the thyroid gland.

Materials and methods. The study was conducted on a series of 55 clinical observations of thyroid diseases in children. Intraoperative monitoring was performed using the Inomed C2 Nerve Monitor, which records the action potential on the vocal folds caused by electrical stimulation of the recurrent laryngeal nerve.

Results. In 52 cases, no decrease in the amplitude of the neuromonitor signal was observed during surgical interventions. In two cases, intraoperatively, a decrease in the signal amplitude associated with excessive traction of the nerve was revealed. Another observation noted the absence of a signal at the end of the operation and the preservation of the mobility of the vocal cords in the postoperative period, probably due to technical errors in performing intraoperative monitoring. In one patient, during the operation, changes in the neuromonitor signal did not occur, but after surgery, a violation of the vocal function was noted, which fully recovered within 3 months. In all likelihood, these changes are due to the technique of tracheal intubation.

Conclusions. Neuromonitoring is an additional method for finding the recurrent laryngeal nerve, but in no way replaces the need for delicate anatomical identification of the latter.

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

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

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

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — аутоиммунное заболевание ЩЖ с генетической предрасположенностью, характеризующееся гиперпро-

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

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

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

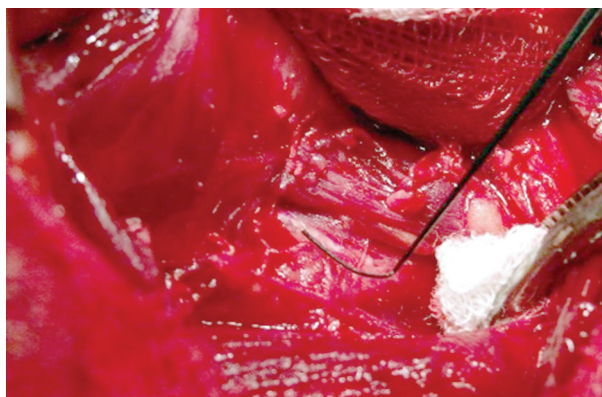


Рис. 1. Визуализация возвратного гортанного нерва
Fig. 1. Visualization of the recurrent laryngeal nerve

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

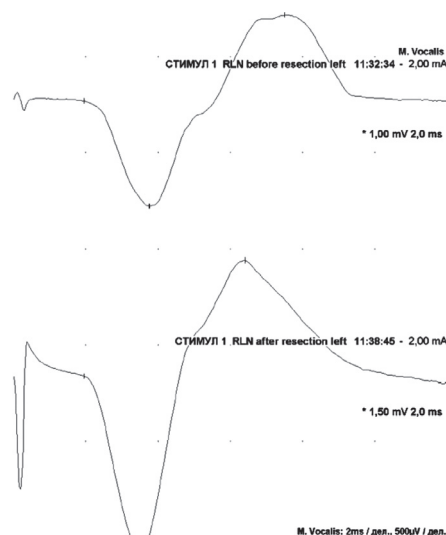


Рис. 2. Протокол нейромониторинга
Fig. 2. Neuromonitoring Protocol



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



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



Рис. 5. Фиброларингоскопия
Fig. 5. Fibrolaryngoscopy

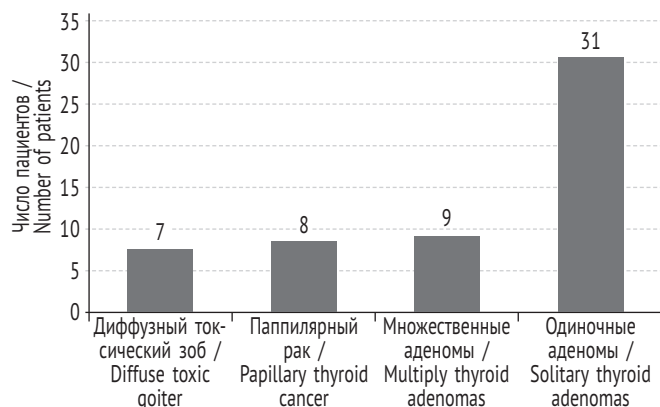


Рис. 6. Структура заболеваний щитовидной железы

Fig. 6. Structure of thyroid diseases

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

В 1 случае в ходе выполнения гемитиреоидэктомии по поводу фолликулярной аденомы выявлено отсутствие сигнала при электростимуляции нерва в конце операции. После операции нарушения дыхания и голосовой функции не отмечалось. На 3-е сутки выполнена фиброларингоскопия, ограничение подвиж-

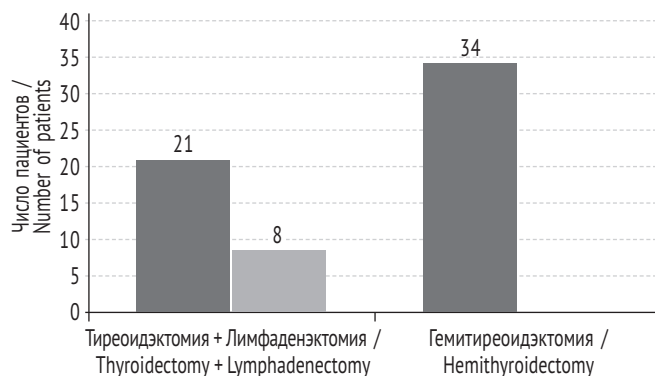


Рис. 7. Объем хирургических вмешательств при патологии щитовидной железы

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

ности связок выявлено не было. Вероятно, полное отсутствие сигнала в ходе операции и сохранение подвижности голосовых связок в послеоперационном периоде связано с техническими погрешностями выполнения интраоперационного мониторинга.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают ответственность 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

- 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.
- 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
- Гостимский А.В., Передереев С.С., Фелькер Е.Ю. Подходы к хирургическому лечению детей, больных диффузным токсическим зобом // Научно-практическая конференция «Перспективы развития медицинской науки и практики». Санкт-Петербург, 2014. С. 168–170.
- Ильин А.А. Ультразвуковая диагностика и комплексное лечение опухолевой патологии щитовидной железы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2010. 24 с. Режим доступа: <https://medical-diss.com/medicina/ultrazvukovaya-diagnostika-i-kompleksnoe-lechenie-opuholevoy-patologii-schitovidnoy-zhelezy-u-detey> Дата обращения: 02.12.2021.
- Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2017. Т. 176, № 5. С. 21–28. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28
- 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.
- 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.
- Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С. и др. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 21, № 1. С. 101–105. DOI: 10.17816/brmma13058
- 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
- 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
- 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.
- 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
- Шалагинов С.А., Крестинина Л.Ю., Доможирова А.С., Сергийко С.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика уровня и динамики злокачественных новообразований щитовидной железы у населения Челябинской области за период с 1998 по 2016 г. // Анализ риска здоровью. 2019. № 2. С. 64–73. DOI: 10.21668/health.risk/ 2019.2.07
- 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.
- Slritharan N., Chase M., Kamani D., et al. The vagus nerve, recurrent laryngeal nerve, and external branch of the superior laryngeal nerve have unique latencies allowing for intraoperative documentation of intact neural function during thyroid surgery // Laryngoscope. 2015. Vol. 125, No. 2. P. E84–89. DOI: 10.1002/lary.24781
- 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.

REFERENCES

- 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.)
- Golubev NA, Ogryzko EV, Shelepova EA, Zalevskaya OV. Morbidity of children with diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders within the framework of the national project "Health Care" of the Russian Federation. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;(3):376–389. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10072. (In Russ.)
- Gostimskiy AV, Peredereev SS, Fel'ker EYu. Podkhody k khirurgicheskomu lecheniyu detey, bol'nykh diffuznym toksicheskim zobom. Proceedings of the Russian science

- conference "Perspektivy razvitiya meditsinskoj nauki i praktiki". Saint Petersburg: 2014. P. 168–170. (In Russ.)
4. Il'in AA. Ul'trazvukovaya diagnostika i kompleksnoe lechenie opukholevoy patologii shchitovidnoy zhelezy u detey. [Dissertation abstract]. Obninsk: 2010. 24 p. Available from: <https://medical-diss.com/medicina/ultrazvukovaya-diagnostika-i-kompleksnoe-lechenie-opukholevoy-patologii-schitovidnoy-zhelezy-u-detey> (In Russ.)
 5. Maystrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Substantiation of minimally invasive surgeries on thyroid gland. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(5):21–28. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28 (In Russ.)
 6. Romanchishen AF, Gostimskiy AV. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie uzlovykh novoobrazovaniy shchitovidnoy zhelezy v detskom i yunosheskom vozraste. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1998;(4):66–69. (In Russ.)
 7. Romanchishen AF, Gostimskiy AV. Rak shchitovidnoy zhelezy u detey i podrostkov v usloviyakh krupnogo promyshlennogo tsentra. Proceedings of the Russian science conference "Ekologiya detstva: sotsial'nye i meditsinskie problemy". Saint Petersburg: 1994. P. 133–134. (In Russ.)
 8. Romashchenko PN, Maystrenko NA, Krivolapov DS, et al. Modern diagnostic and minimally invasive technology in thyroid *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;21(1):101–105. DOI: 10.17816/brmma13058. (In Russ.)
 9. Rummyantsev 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, Zheleznina LA. The features and diagnostics of differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents. *Pediatr*. 2016;7(3):23–28. DOI: 10.17816/PED7323-28 (In Russ.)
 11. Ten YuV, Kleymenov EV, Krasil'nikov AA. Khirurgicheskaya taktika v lechenii obrazovaniy shchitovidnoy zhelezy. In: Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchenny 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. Sriharan 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.

◆ Информация об авторах

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

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

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

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

◆ Information about the authors

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

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

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

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



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

© Lidia A. Alekseeva¹, Elena V. Makarenkova¹, Natalia V. Skripchenko^{1,2}, Tatiana V. Bessonova¹, Anton A. Zhirkov¹, Nina E. Monakhova¹

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

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

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

Received: 17.08.2021

Revised: 15.09.2021

Accepted: 27.10.2021

Disorders of control mechanisms caused by glucocorticoid hormones of adrenal cortex have a significant role in the pathogenesis of infectious diseases, first of all, due to cortisol, one of the key hormones with anti-inflammatory activity. Currently the conception about the mechanisms of cortisol influence, its functional abilities, connection with immune and nerve cells, involvement in cytokine regulation, features of free-radical oxidation has been extended. There has been identified the dependence of cortisol influence upon the isoform, amount and affinity of its receptors on target cells. The present review describes the study results concerning cortisol level in case of the most often occurring infectious diseases in children – acute respiratory and intestinal infections, infectious diseases of the central nervous system. There has been noticed a considerable data variability about cortisol level in normal state and in pathological one, however, the majority of articles have detected its connection with clinical manifestations and outcomes of the diseases. The study of cortisol level in cerebrospinal fluid is of a special interest in case of neuroinfections, specifying its direct connection with the disease severity and aetiology that gives new possibilities to develop effective diagnostic criteria. In general, the literature data specifies the advanced study of disorders of hypothalamus-hypophysial-adrenal gland functioning, receptor apparatus of target cells, as well as interrelations of cortisol with immune system in case of infectious diseases to reveal new criteria for diagnostics, course prediction and disease outcome, therapy correction.

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

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

© Л.А. Алексеева¹, Е.В. Макаренкова¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Т.В. Бессонова¹, А.А. Жирков¹, Н.Е. Монахова¹

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

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

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

Поступила: 17.08.2021

Одобрена: 15.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

В патогенезе инфекционных заболеваний значимую роль играют нарушения регуляторных механизмов, оказываемых глюкокортикоидными гормонами коры надпочечников, в первую очередь кортизолом — одним из ключевых гормонов, обладающих противовоспалительной активностью. В настоящее время расширились представления о механизмах воздействия кортизола, его функциональных возможностях, связи с иммунными и нервными клетками, участии в цитокиновой регуляции, характеристиках свободно-радикального окисления. Установлена зависимость воздействия кортизола от изоформы, количества и аффинности его рецепторов на клетках-мишенях. В настоящем

обзоре представлены результаты исследования уровня кортизола при наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваниях у детей — острых респираторных, кишечных и центральной нервной системы. Отмечен значительный разброс данных об уровне кортизола в норме и при патологии, однако в большинстве работ установлена его связь с клиническими проявлениями и исходами инфекционных заболеваний. Представляют интерес исследования уровня кортизола в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях, указывающие на его прямую связь с тяжестью и этиологией заболевания, что открывает новые возможности для разработки эффективных критериев диагностики. Данные литературы указывают на перспективность изучения нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, рецепторного аппарата клеток-мишеней, а также взаимосвязей кортизола с иммунной системой при инфекционных заболеваниях с целью выявления новых критериев для диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, коррекции терапии.

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

INTRODUCTION

Glucocorticoid hormones of the adrenal cortex, primarily cortisol, have a pronounced regulatory and anti-inflammatory activity, which determines their role in the pathogenesis of infectious diseases. Cortisol is synthesized by the adrenal cortex under the influence of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and its secretion is regulated by the corticotropin-releasing hormone produced by the hypothalamus [3, 11, 22]. Cortisol secretion occurs according to the circadian rhythm, with a maximum level in the blood in the morning and a minimum level at night [6]. Under normal conditions, approximately 95% of cortisol levels in the blood are bound to carrier proteins, namely, plasma corticosteroid-binding globulin (transcortin) and albumin, while the free fraction of the hormone has bioactivity [25]. In the last two decades, other organs such as the thymus, intestine, and brain can also synthesize glucocorticoids, which is probably important for maintaining local homeostasis [39, 41, 42, 45]. The understanding of the mechanisms of the action of cortisol on various tissues and organs, its functionality, relationship with immune and nerve cells, interaction with cytokine regulation, and characteristics of free radical oxidation has significantly expanded [4, 17, 28, 49].

During the infectious process, the immune system is activated, pro-inflammatory cytokines, namely, interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α), are released into the bloodstream, which contribute to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and increased cortisol production [28]. As it enters the focus of inflammation, cortisol exerts an anti-inflammatory effect; reduces capillary permeability; reduces the expression of adhesion molecules on the membranes of endothelial cells; reduces the cytotoxic activity of cells, stabilizing the membranes of lysosomes and reducing the release of lysosomal enzymes; suppresses the expression of IL genes; inhibits the

proliferation and migration of immunocompetent cells; induces apoptosis of lymphocytes and eosinophils; prevents the interaction of immunoglobulins (Ig) with mast cells and macrophages; reduces the formation and release of histamine from mast cells; and inhibits the expression of antigens on the surface of macrophages and production of IL-1 [3, 22, 28, 44]. Differences in the effect of cortisol on cells depend on its concentration. Low concentrations of endogenous cortisol increase the sensitivity of the immune system to a pathogen by activating cytokine receptors and complement factors, whereas high concentrations suppress immune responses [28]. A low level of glucocorticoids was found to enhance the production of IL-1 [11].

Cortisol influences cells as a result of the interaction with cytosolic and nuclear glucocorticoid receptors (GR), which have various isoforms (alpha, beta, P, etc.). This enables the hormone to interact with chromatin and influence gene expression, which leads to a decrease in the number of certain proteins in the cells [3]. GRs are expressed by nearly all cells in the body, and the effects differ depending on the cell type [14, 28]. The GH-alpha isoform represents a classical receptor that mediates the hormonal response. GR-beta is presumably an inhibitor of GR-alpha [30, 46]. The predominance of the expression of one or another receptor isoform determines the efficiency of the effect of cortisol on the target cell. Recent experimental studies, which aimed at examining the causes of cortisol resistance, have shown that pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-1) increase the expression of both GR isoforms, but with a predominance of GR-beta [30, 46]. Patients with sepsis and septic shock were found to have a decrease in affinity for GR [40]. Experimental data show that a septic condition leads to a decrease in GR expression in the liver [33]. In the study of the receptor apparatus in children and adults with serious conditions, a decrease in GR expression on neutrophils, lymphocytes, and mono-

cytes was noted, which correlated with an adverse outcome of septic shock, especially in patients with high serum levels of cortisol [23, 33, 48]. The activation of the HPA axis during a critical condition may be accompanied by peripheral adaptation through the number of GRs and their affinity.

In clinical and laboratory practice, specialists are limited to determining the cortisol level in biological fluids without assessing the state of its intracellular receptors and level of binding proteins. Perhaps, this is one of the reasons, along with the difference in the methods of determination and test systems used, that cause a significant scatter of data on the cortisol level under normal conditions and infectious pathology in scientific literature. This review presents the results of a study of the cortisol levels in biological fluids (blood and cerebrospinal fluid [CSF]) of adults and children with common infectious diseases, which were published in Russian and international literature and available in the databases of PubMed and eLibrary.

INFECTIOUS DISEASES OF THE RESPIRATORY TRACT

Respiratory tract diseases rank one of the leading places among infectious diseases. In acute bronchopulmonary diseases in pediatric patients aged 1–6 months, the cortisol level increased in the blood serum of patients with bronchitis (281.82 ± 29.63 nmol/L) and pneumonia (320.78 ± 35.69 nmol/L) in relation to the comparison group (203.21 ± 28.39 nmol/L) [15]. Moreover, the maximum increase (420.62 ± 81.73 nmol/L) in cortisol levels was noted in patients with a rapidly arrested inflammatory process in the lungs. Patients with a longer duration of pneumonia had no significant change in cortisol levels. Hypocortisolemia below 100 nmol/L was associated with a severe disease with clinical manifestations of adrenal insufficiency in these patients [15]. A low cortisol level was noted in children aged 3–6 years in the acute period of recurrent obstructive bronchitis induced by acute respiratory viral infections (ARVI) compared with apparently healthy children, and its significant decrease after therapy. A correlation was found between the cortisol level and immune response, indicating its involvement in the regulation of the activity of immunocompetent cells [21].

Frequently ill (FIC) and episodically ill (EIC) children with ARVI, including those with lesions of the lower respiratory tract and pneumonia, were examined [5]. The cortisol levels in these pediatric patients were compared during the ARVI period and after recovery. As a result, in the acute period of

ARVI in FIC, the cortisol level was significantly lower than that after recovery (297.17 ± 188.9 and 518.7 ± 125 nmol/L, respectively). A parallel decrease in IgA level in the presence of ARVI was also found in this group. In EIC, the cortisol level during these periods did not show significant differences (361.3 ± 151 and 434.03 ± 102.8 nmol/L) [5].

Different variants of the reaction of the adrenal glands to a viral infection in pediatric patients aged 1–10 years old, with ARVI of varying severities, were established [12]. A significant increase in cortisol levels in the blood serum in the acute period (>1600 nmol/L) indicated a moderate disease with short-term severe intoxication without complications. A moderate increase (800–1600 nmol/L in 37.1% of children) was noted in severe ARVI with prolonged severe intoxication and frequent bacterial complications. With serum cortisol levels of 300–800 nmol/L, ARVI proceeded with mild intoxication and without complications. Bacterial complications were also registered in cortisol levels <300 nmol/L (31.4%) [12]. A low cortisol level is an indicator of exhaustion in response to stress, which provokes the occurrence of complications. Other results were obtained when assessing the relationship between cortisol levels and outcomes of community-acquired pneumonia, and the cortisol level in the blood serum at admission was significantly higher in patients who died or were admitted to the intensive care unit than in patients who had recovered ($360 \mu\text{g/L}$ versus $238 \mu\text{g/L}$) [43]. Thus, an elevated cortisol level is a biomarker of predicting adverse outcomes in patients with community-acquired pneumonia.

The relationship between cortisol parameters in patients with community-acquired pneumonia (bacterial, viral, and mixed etiology) and the severity of the condition and mortality within 30 days was analyzed [35]. Serum cortisol levels in patients with critical illness were higher than those without critical illness (median (*Me*), 972 nmol/L versus 598 nmol/L) and increased with a worsening condition. Cortisol levels were also increased in non-survivors compared with survivors [*Me*, 870 nmol/L vs 602 nmol/L]. The threshold cortisol level in the blood serum (795 nmol/L) has been established, which enables the prediction of an unfavorable outcome of community-acquired pneumonia [35].

ACUTE INTESTINAL INFECTIONS (AII) AND HEPATITIS

In Russia, intestinal infections consistently rank second and third among all infectious diseases in pediatric patients, which leads to the search for new approaches to diagnosing and predicting the disease

course. Examination of children with AII (such as dysentery, salmonellosis, and mixed forms of AII) revealed an increase in cortisol levels in the blood serum in comparison with the control in the acute period in all examined pediatric patients (819.1 nmol/L, dysentery; 816 nmol/L, salmonellosis; 868 nmol/L, mixed form; 307.2 nmol/L, control group) [10]. With increasing disease severity, the cortisol level elevated in all groups, whereas in mixed infection, the increase in cortisol level was less significant (946.2 nmol/L) than that in dysentery (1159.1 nmol/L) and salmonellosis (1092.1 nmol/L) [10]. According to the authors, such a hormonal reaction indicates the depletion of the functional reserves of the adrenal glands and/or a decrease in sensitivity of hormone-synthesizing cells to ACTH because of severe endotoxemia in patients with coinfection. In the study of pathomorphological changes in the intestinal mucosa in pediatric patients aged <1 year, who died from various AIIs, high levels of cortisol in the blood serum (5487.62 ± 34.5 nmol/L) and IgE were noted, whereas IgA and IgG levels did not increase and were lower in children aged 1–3 months compared with newborns [16].

Several studies have examined the cortisol level in the blood serum of patients with hepatitis of various etiologies and severity. In the acute period of mild hepatitis A and B in pediatric patients, the average cortisol levels in the blood serum were at maximum in hepatitis A (796.35 ng/mL at a rate of 617.96 ng/mL) and minimum in hepatitis B (604.38 ng/mL), accompanied by a significant increase in the IgE level (191.46 and 242.22 IU/mL, respectively) compared with the norm (39.47 IU/mL) [8].

Other data indicate different variants of hypercortisolemia in pediatric patients with viral hepatitis A, B, C, and D. An adequate response of stress systems in hepatitis A, B, C, and D is accompanied by a 3–4-fold increase in cortisol level in the acute period (911.39 ± 84.12 nmol/L in girls and 896.26 ± 96.26 nmol/L in boys) [2]. The ACTH level also rises to the same extent. A comprehensive examination of patients with hepatitis revealed three profiles of hypercortisolemia, which differ in the dynamics of cortisol levels, nature of the clinical course, and disease outcome, as well as changes in the subpopulation composition of blood lymphocytes, viral load, and biochemical criteria for damage to hepatocytes. Significant changes in the immune status (a total decrease in CD3⁺ cells, hyperactivation of T-killers, and an increase in B-lymphocytes), i.e., a decrease in the cortisol level against the disease progression, indicate exhaustion in the early stages of the pituitary–adrenal system, which may be a prognostic sign of hepatic coma [2].

INFECTIOUS DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Infectious diseases of the central nervous system (such as meningitis and encephalitis) are often associated with severe complications and high mortality. The inflammatory process in the central nervous system can contribute to the dysfunction of the HPA axis. High concentrations of cortisol and components of inflammation can adversely affect the brain tissues [7, 47]. On the contrary, with the generalization of the inflammatory process, the function of the adrenal glands can be impaired, which leads to an inadequate response to ACTH stimulation and disruption of cortisol production.

A study presented changes in the blood serum levels of cortisol and ACTH in meningitis in several groups with enteroviral meningitis, viral meningitis of unclear etiology, purulent meningitis of unclear etiology, and meningoencephalitis of unclear etiology [13]. In all groups, the cortisol levels were significantly increased in the acute period (from 761.1 ± 75.0 nmol/L in enteroviral meningitis to 1594.4 ± 183.9 nmol/L in purulent meningitis) compared with the control group (342.3 ± 13.6 nmol/L). Moreover, the ACTH level decreased, which was a consequence of the pathogen effect on the pituitary gland. The highest cortisol level was noted in bacterial purulent meningitis (BPM) compared with viral ones. In addition, cortisol levels in BPM were significantly higher in the severe form than in the moderate form. No significant differences were registered in the group with viral meningitis [13].

In patients with acute BPM of various etiologies, the cortisol levels in the blood serum of patients with pneumococcal meningitis were not different from those with meningococcal meningitis (377.4 and 326.5 nmol/L, respectively), exceeding those in the control group (162.9 nmol/L) [9]. A previous study revealed changes in the cortisol levels over time in pediatric patients with bacterial and viral neuroinfections [1]. The maximum cortisol level was detected in the acute period of BPM (2150.3 ± 191.2 nmol/L) compared with viral encephalitis (931.6 ± 225.8 nmol/L). Differences in cortisol levels in pediatric patients with emergency and critical conditions were noted depending on the nosological form and disease course [1]. The association of the HPA axis with inflammation markers and disease severity in pediatric patients with meningococcal infection was examined [47]. The results showed a difference in cortisol levels in severe and extremely severe generalized forms of meningococcal infection, as the cortisol level was the highest in meningococcal meningitis, associated

with septic shock, and it was lower in fulminant meningococcal sepsis [47]. Other authors did not reveal significant differences in the cortisol level in the blood serum in moderate and severe BPM (310.4 and 317.03 nmol/L, respectively) [7].

The levels of cortisol and ACTH, depending on the disease outcomes in pediatric patients in a septic state, were also examined [34]. In cases with a lethal outcome, cortisol levels were lower (0.62 $\mu\text{mol/L}$), and ACTH levels were higher (1234 ng/l). Survivors had higher cortisol values (0.89 $\mu\text{mol/L}$) and a moderately increased ACTH level (231 ng/L) [34]. Other authors have come to the same conclusions. Pediatric patients who died from fulminant meningococemia had a lower cortisol/ACTH ratio than survivors [24]. This was also confirmed in the studies where the cortisol level in deceased pediatric patients was lower (*Me* 654 nmol/l) than in survivors (*Me* 2184 nmol/l) [29]. ACTH levels in deceased children were higher (*Me* 1271 ng/l) than in survivors (85 ng/l). The mean cortisol/ACTH ratio decreased depending on the disease severity. These results indicate impairment of the direct link and feedback in the functioning of the HPA axis with the progression of the infectious process [29]. At the initial stage of the meningococcal infection in children, the levels of ACTH and cortisol were increased and then decreased [27]. The authors suggested that the decrease in cortisol level during infection may be secondary, since high concentrations of pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-1) can block the stimulatory effect of corticotropin-releasing hormone on the pituitary gland and, consequently, ACTH-induced cortisol release [27].

Several studies have analyzed the cortisol level in the CSF in neuroinfections. CSF is known to have limited contact with blood given the barrier structure of the central nervous system, which includes the blood-brain barrier [18]. Analysis of literature data showed the possibility of the transport of hormones of peripheral endocrine glands, including cortisol, into the CSF [31, 37]. CSF cortisol may suppress intrathecal inflammation, improving the outcome of bacterial meningitis, and long-term exposure to high levels of cortisol has a neurotoxic effect [19], which may affect the functioning of the HPA axis. Certain studies also determining cortisol levels in the CSF and studying its dynamics in neuroinfections.

Studies have revealed an increase in the CSF levels of ACTH and cortisol with BPM of varying severity [7]. In moderate BPM, the cortisol level in the CSF was 88.18 nmol/L; severe course, 104.1 nmol/L; and conditional control, 64.75 nmol/L. The dependence

of the cortisol level in the CSF on both the severity of the condition and etiology of meningitis was noted [19]. The maximum levels of cortisol in the CSF were established in severe BPM with lethal outcomes (121.6 nmol/L in meningococcal meningitis and 118.7 nmol/L in pneumococcal meningitis). In the case of a viral infection, the cortisol level was lower (46.2 nmol/L with moderate enteroviral meningitis, 70.2 nmol/L with moderate herpesvirus meningitis, and 61.1 nmol/L with severe herpesvirus infection). A positive correlation of the cortisol level in the CSF and blood serum in BPM was established. The author proposed to use the cortisol level as a marker for differentiating bacterial and aseptic meningitis [19].

This is confirmed by data showing that cortisol levels in BPM are higher than in aseptic meningitis, while the CSF level of cortisol correlated with serum cortisol [38]. Studies have shown higher cortisol levels in the CSF in patients with pneumococcal meningitis than in those with meningococcal meningitis (318 and 171 nmol/L, respectively) [26]. In the blood serum, no such significant differences were noted (1145 and 1058 nmol/L in pneumococcal and meningococcal meningitis, respectively).

Serum cortisol and CSF levels were compared in adult patients with meningitis. The serum and CSF cortisol concentrations in patients with BPM correlated with each other and exceeded significantly those in patients with aseptic meningitis ($p < 0.001$) [32]. The cortisol level in the CSF of 46.1 nmol/L was suggested as the optimal threshold for the differential diagnostics of meningitis.

A comparative analysis of the CSF level of cortisol in adult patients with tuberculous and aseptic (viral) meningitis [36] revealed that cortisol levels in tuberculous meningitis are significantly higher than those in aseptic meningitis (8.82 ± 0.67 and 3.47 ± 0.96 $\mu\text{g/dL}$) and the control group (1.05 ± 0.36 $\mu\text{g/dL}$). According to the authors, cortisol can be used as a diagnostic marker in tuberculous meningitis.

CONCLUSION

The contemporary scientific literature indicates that the cortisol level in biological fluids in infectious diseases depends on many factors [27, 32, 37, 38, 47]. A significant variation is demonstrated in the blood serum level of cortisol; however, most studies have emphasized the relationship of its level with the clinical presentation and disease outcome. In neuroinfections, it is promising to study the cortisol level in the CSF, indicating its direct dependence on the severity of the condition and disease

etiology. Multiple correlations of cortisol with markers of blood–brain barrier damage, neurospecific proteins, expression of neuroprotective factors, and metabolic parameters have been established [20]. The literature emphasizes the prospects of studying dysfunctions of the HPA axis, receptor apparatus of target cells, and association of cortisol level with the immune system in infectious diseases to identify new criteria for diagnosing, predicting the disease course and outcomes, and correcting the therapy.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, and they have read and approved the final version before its publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no external funding.

REFERENCES

1. Alekseeva LA, Bessonova TV, Makarenkova EV, et al. Cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in case of bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):21–28. (In Russ) DOI: 10.17816/PED11421-28
2. Balikin VF. Kliniko-prognosticheskoe znachenie profilei gormonal'nogo i immunnogo statusov pri virusnykh gepatitakh u detei. *Children infections*. 2003;(1): 20–23. (In Russ.)
3. Gaiton AK, Khol 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 somatotrophic hormone on oxidative stress development in children with critical conditions of neuroinfectious diseases. *Journal Infectology*. 2014;6(2):25–31. (In Russ.)
5. Golyuchenko OA, Asachuk SS. Some features of sickly children endocrine, immune, lipid transport systems during acute respiratory infections. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2015;(4):54–57. (In Russ.)
6. Dorovskikh VA, Batalova TA, Sergievich AA, Urazova GE. *Glyukokortikoidy: ot teorii k praktike: uchebnoe posobie*. Blagoveshchensk: Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya aka-demiya federal'nogo agentstva po zdravookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu RF, 2006. 77 p. (In Russ.)
7. Zots YaV. Diagnostic value of determination the state of the pituitary-adrenal and pituitary-thyroid system in patients with acute bacterial meningitis complicated by brain edema. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019;(26–2):43–48. (In Russ.)
8. Kalagina LS, Pavlov ChS, Fomina YuA. Serological tests of functional activity of the digestive system (gastrin, pepsinogen-I, trypsin), general IGE and serum cortisol levels in children with hepatitis A and B. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2013;(6):43–46. (In Russ.)
9. Koz'ko VN, Zots YaV, Solomennik AO, et al. Sostoyanie gormonal'nogo profilya v syvorotke krovi u bol'nykh s ostrymi bakterial'nymi meningitami. *Meditinskije novosti*. 2018;(11):87–90. (In Russ.)
10. Kotlyarova SI, Gritsai IV. Neuroendokrinnyaya adaptatsiya i immunnologicheskaya zashchita pri dizenterii i sal'moneleze i ikh assotsiirovannoi forme. *Children Infections*. 2004;(4):14–17. (In Russ.)
11. Landyshev YuS. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. 2014;(1):10–29. (In Russ.)
12. Malyugina TN, Malinina NV, Averyanov AP. Cortisol level as a marker of adaptation processes in children with acute respiratory viral infections. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(4):646–650. (In Russ.)
13. Malyugina TN, Zaharova IS. Adrenocorticotropin hormone and cortisol dynamic variation in case of children's neuroinfections. *Journal Infectology*. 2016;8(4):50–57. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57
14. Merkulov VM, Merkulova TI, Bondar NP. Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(3):494–510. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006297917030142
15. Ryabova TM, Lysenko IM. Kharakteristika gormonal'nogo statusa detei grudnogo vozrasta s ostrymi pnevmoniyami i bronkhitami. *Maternal and child health*. 2010;(2):28–31. (In Russ.)
16. Saidov AA. Patomorfologicheskies izmeneniya i immunologicheskiye pokazateli pri ostroy inteshtinal'noy infektsii novorozhdennykh. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2017;3(2):71–74. (In Russ.)
17. Samotruyeva MA, Yasyanovskaya AL, Tsimbizova AA, et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. *Immunologiya*. 2017;38(1):49–59. (In Russ.) DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
18. Skripchenko NV, Alekseyeva LA, Ivashchenko IA, Krivosheyenko EM. Cerebrospinal fluid and prospects for

- its study. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(6):88–97. (In Russ.)
19. Sokhan AV. Uroven' kortizola v spinnomozgovoi zhidkosti patsientov s ostrymi meningitami razlichnoi ehtiologii. *Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny*. 2015;15(4):117–119. (In Russ.)
 20. Sokhan AV, Kozko VN, Burma 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 polyoxonium. *Meditsinskaya immunologiya*. 2003;5(5–6):555–562. (In Russ.)
 22. Lavin N, editor. *Ehndokrinologiya*. Moscow: Praktika, 1999. 1128 p. (In Russ)
 23. Alder MN, Opoka AM, Wong HR. The glucocorticoid receptor and cortisol levels in pediatric septic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):244. DOI: 10.1186/s13054-018-2177-8
 24. Aneja R, Carcillo JA. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child*. 2007;92(2):165–169. DOI: 10.1136/adc.2005.088450
 25. Bae YJ, Kratzsch J. Corticosteroid-binding globulin: modulating mechanisms of bioavailability of cortisol and its clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):761–772. DOI: 10.1016/j.beem.2015.09.001
 26. Beran O, Dzupova O, Holub M. Cortisol kinetics in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis. *J Clin Neurosci*. 2011;18(7):1001–1002. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.12.020
 27. Bone M, Diver M, Selby A, et al. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics*. 2002;110(3):563–569. DOI: 10.1542/peds.110.3.563
 28. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1
 29. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(4):330–336. DOI: 10.1097/00006454-200204000-00013
 30. Goecke IA, Alvarez C, Henríquez J, et al. Methotrexate regulates the expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in normal human peripheral mononuclear cells and human lymphocyte cell lines *in vitro*. *Mol Immunol*. 2007;44(8):2115–2123. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.07.303
 31. Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers CNS*. 2016;13(1):19. DOI: 10.1186/s12987-016-0040-3
 32. Holub M, Beran O, Dzupová O, et al. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis. *Crit Care*. 2007;11(2):R41. DOI: 10.1186/cc5729
 33. Jenniskens M, Weckx R, Dufour T, et al. The Hepatic Glucocorticoid Receptor Is Crucial for Cortisol Homeostasis and Sepsis Survival in Humans and Male Mice. *Endocrinology*. 2018;159(7):2790–2802. DOI: 10.1210/en.2018-00344
 34. Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3746–3753. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6901
 35. Kolditz M, Höffken G, Martus P, et al, CAPNETZ study group. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:90. DOI: 10.1186/1471-2334-12-90
 36. Mahale RR, Mehta A, Uchil S. Estimation of cerebrospinal fluid cortisol level in tuberculous meningitis. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(4):541–544. DOI: 10.4103/0976-3147.165421
 37. Mason BL, Pariante CM, Jamel S, Thomas SA. Central nervous system (CNS) delivery of glucocorticoids is fine-tuned by saturable transporters at the blood-CNS barriers and nonbarrier regions. *Endocrinology*. 2010;151(11):5294–5305. DOI: 10.1210/en.2010-0554
 38. Mehta A, Mahale RR, Sudhir U, et al. Utility of cerebrospinal fluid cortisol level in acute bacterial meningitis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(2):210–214. DOI: 10.4103/0972-2327.150626
 39. Melcangi RC, Garcia-Segura LM, Mensah-Nyagan AG. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(5):777–797. DOI: 10.1007/s00018-007-7403-5
 40. Molijn GJ, Koper JW, van Uffelen CJ, et al. Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leucocyte in patients with sepsis or septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(2):197–203. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01915.x

41. Noti M, Corazza N, Mueller C, et al. TNF suppresses acute intestinal inflammation by inducing local glucocorticoid synthesis. *J Exp Med*. 2010;207(5):1057–1066. DOI: 10.1084/jem.20090849
42. Qiao S, Okret S, Jondal M. Thymocyte-synthesized glucocorticoids play a role in thymocyte homeostasis and are down-regulated by 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;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
3. Гайтон А.К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология / под ред. В.И. Кобрин. 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 сальмонеллезе и их ассоциированной форме // Детские инфекции. 2004. № 4. С. 14–17.
11. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов // Амурский медицинский журнал. 2014. Т. 5, № 1. С. 10–29.
12. Малюгина Т.Н., Малинина Н.В., Аверьянов А.П. Уровень кортизола как маркер адаптации у детей с острыми респираторными вирусными инфекци-

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.

- ями // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. Т. 14, № 4. С. 646–650.
13. Малюгина Т.Н., Захарова И.С. Изучение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 4. С. 50–57. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57
14. Меркулов В.М., Меркулова Т.И., Бондарь Н.П. Механизмы формирования глюкокортикоидной резистентности в структурах головного мозга при стресс-индуцированных психопатологиях обзор // Биохимия. 2017. Т. 82, № 3. С. 494–510.
15. Рябова Т.М., Лысенко И.М. Характеристика гормонального статуса детей грудного возраста с острыми пневмониями и бронхитами // Охрана материнства и детства. 2010. № 2. С. 28–31.
16. Саидов А.А. Патоморфологические изменения и иммунологические показатели при острой кишечной инфекции у новорожденных детей до года // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. Т. 3, № 2. С. 71–74.
17. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Иммунология. 2017. Т. 38, № 1. С. 49–59. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59
18. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Иващенко И.А., Кривошеев 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., Džupova O., Holub M. Cortisol kinetics in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis // J Clin Neurosci. 2011. Vol. 18, No. 7. P. 1001–1002. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.12.020
27. Bone M., Diver M., Selby A., et al. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease // Pediatrics. 2002. Vol. 110, No. 3. P. 563–569. DOI: 10.1542/peds.110.3.563
28. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids // Nat Rev Immunol. 2017. Vol. 17, No. 4. P. 233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1
29. De Kleijn E.D., Joosten K.F., Van Rijn B., et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease // Pediatr Infect Dis J. 2002. Vol. 21, No. 4. P. 330–336. DOI: 10.1097/00006454-200204000-00013
30. Goecke I.A., Alvarez C., Henríquez J., et al. Methotrexate regulates the expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in normal human peripheral mononuclear cells and human lymphocyte cell lines *in vitro* // Mol Immunol. 2007. Vol. 44, No. 8. P. 2115–2123. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.07.303
31. Hladky S.B., Barrand M.A. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles // Fluids Barriers CNS. 2016. Vol. 13, No. 1. ID19. DOI: 10.1186/s12987-016-0040-3
32. Holub M., Beran O., Džupová 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., Pariente 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

◆ 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

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

◆ 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

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

◆ Information about the authors

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

◆ Информация об авторах

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



КАК ЗАПОДОЗРИТЬ У РЕБЕНКА ТУЛЯРЕМИЮ ВНЕ ЭНДЕМИЧНЫХ ОЧАГОВ

© В.Н. Тимченко¹, Е.В. Баракина¹, Т.М. Чернова¹, О.В. Булина¹, О.О. Федючек²,
Л.М. Починяева³, М.Ю. Кошавцева⁴, Н.В. Шведовченко⁴

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

² Детская поликлиника № 30, Санкт-Петербург, Россия;

³ Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Детская городская больница № 22, Санкт-Петербург, Россия

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

Поступила: 10.08.2021

Одобрена: 21.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

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

Ключевые слова: туляремия; дети; лимфаденит; диагностика.

HOW TO SUSPECT TULAREMIA IN A CHILD OUTSIDE THE ENDEMIC FOCUS

© Vladimir N. Timchenko¹, Elena V. Barakina¹, Tatyana M. Chernova¹, Oksana V. Bulina¹,
Olga O. Fedjuchek², Lyubov M. Pochinjaeva³, Marina Yu. Koshchavtseva⁴, Natalya V. Shvedovchenko⁴

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

² Children's Polyclinic No. 30, Saint Petersburg, Russia;

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

⁴ Children's City Clinical Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia

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

Received: 10.08.2021

Revised: 21.09.2021

Accepted: 27.10.2021

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

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

Keywords: tularemia; children; lymphadenitis; diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

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

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

ную инфекцию, лимфаденит, лихорадку неясного генеза [5], что приводит к позднему началу этиотропного лечения.

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

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

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

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

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

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

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

В стационаре состояние расценено как средней степени тяжести, температура продолжала достигать до 39,0 °С, отмечались симптомы интоксикации (вялость, снижение аппетита). При осмотре кожа обычной окраски, сыпи нет. Из носа серозное отделяемое. Слизистая оболочка ротоглотки ярко гиперемирована, небные миндалины I степени, гнойного выпота в лакунах и налетов нет. Паховые лимфоузлы с обеих сторон увеличены до 1,5 см в диаметре, эластичные, безболезненные. Остальные группы периферических лимфоузлов не увеличены. Аускультативно в легких выслушивалось ве-

зикалярное дыхание, хрипы отсутствовали. Частота дыхания 20 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений 90 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не пальпировались. Стул оформленный. Мочеиспускание не нарушено, моча светлая. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные.

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

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

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

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

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

Таблица 1 / Table 1

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

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

жительства. При осмотре состояние расценено как удовлетворительное, лихорадил до 37,3 °С. Кожа обычной окраски, без сыпи. Наблюдалось увеличение паховых лимфоузлов: справа — до 2,0 см, эластичный, безболезненный, слева — до 3,5 см, эластичный, чувствительный при пальпации, кожа над лимфоузлами не изменена. Остальные группы периферических лимфоузлов были в пределах нормы. Со стороны ЛОР-органов и органов грудной клетки патологических изменений не отмечено. При пальпации живота выявлено увеличение размеров печени до +1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Стул (со слов ребенка) оформленный, диурез адекватный. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. По клиническим данным поставлен предварительный диагноз:

«Паховый лимфаденит, лихорадка неясного генеза». Назначено обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и паховых лимфоузлов, ПЦР крови на ДНК-вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, серологическое обследование на псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз, микоплазменную и хламидийную инфекции, токсоплазмоз, клещевой боррелиоз, консультация фтизиатра. Однако при детальном изучении анамнестических данных оказалось, что в июле–августе 2020 г. ребенок находился на отдыхе в Республике Карелия, где среди местного населения регистрируются случаи заболевания туляремией, а мать мальчика перенесла туляремию в 2012 г. после пребывания в этой же местности.

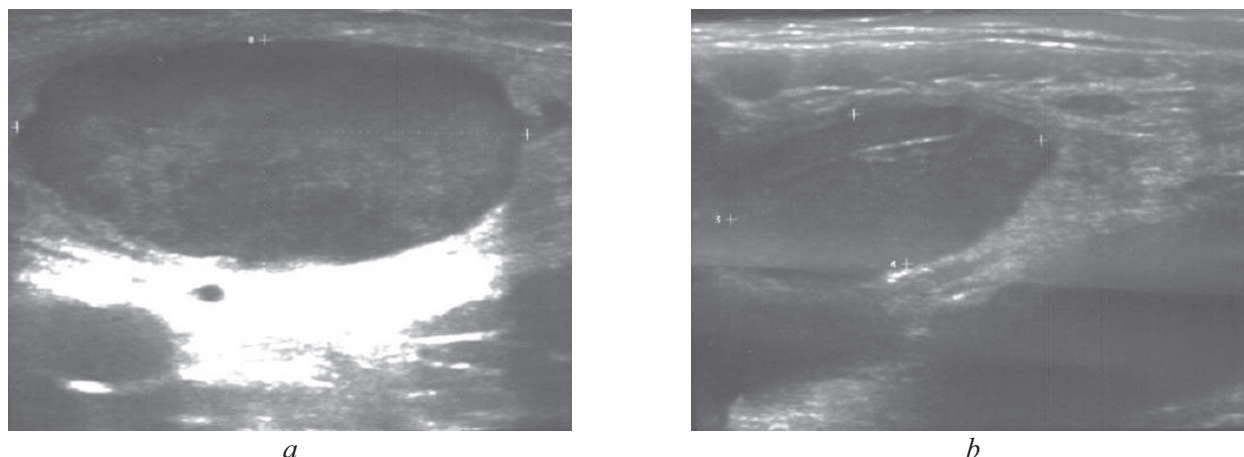


Рисунок. Ультразвуковое исследование паховых лимфоузлов ребенка, 13 лет, больного туляремией: *a* — увеличенный лимфоузел слева с четкими краями, неоднородной структурой паренхимы с гипер- и гипоехогенными включениями; *b* — справа, не увеличен, структура паренхимы и окружающих тканей не изменены

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

Таблица 2 / Table 2

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

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

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

На 24-й день заболевания (07.09.2020) повторно осмотрен инфекционистом детской поликлиники: сохранялись субфебрильная температура, увеличение лимфоузлов паховой области слева до 3,5 см, справа — до 2,0 см. При пальпации лимфоузлы чувствительные слева, подвижные, не спаяны между собой и окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Остальные группы лимфоузлов не увеличены. Со стороны ЛОР-органов и органов грудной клетки патологических изменений не отмечено. Гепатомегалия до +1,5 см, селезенка не пальпировалась. Стул, диурез без особенностей. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. По результатам лабораторного обследования от 02.09.2020 (19-й день болезни): в клиническом анализе крови — ускорение СОЭ до 44 мм/ч (табл. 1), УЗИ органов брюшной поло-

сти — незначительная гепатомегалия без изменения эхоструктуры паренхимы, УЗИ паховых лимфоузлов: увеличение слева до $3,9 \times 1,5 \times 3,0$ см, края четкие, неровные, структура паренхимы неоднородная с гипер- и гипоехогенными включениями, окружающие ткани не изменены (см. рисунок, *a*), справа — до $2,1 \times 1,0$ см, структура паренхимы и окружающих тканей не изменены (*b*). При серологическом исследовании от 02.09.2020 обнаружены высокие титры противотуляремийных антител: в реакции агглютинации — 1 : 800 (диагностический титр 1 : 400 и выше) [6], в реакции пассивной гемагглютинации — 1 : 10240 (табл. 2). На основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных диагностирована туляремия (гlandулярная форма, легкая степень тяжести). Для дальнейшего лечения и обследования ребенок с приема госпитализирован в инфекционное отделение детской городской больницы.

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Таким образом, приведенный клинический случай подтверждает необходимость тщательного сбора анамнеза, в том числе эпидемиологического, грамотной оценки всех клинических симптомов в динамике, своевременное проведение всесторонней лабораторной диагностики. Всем детям с долго сохраняющейся лихорадкой при наличии лимфаденита неясного генеза, пребывавшим на неблагополучной по туляремии территории, необхо-

димо проводить специфическое обследование для выявления легких и стертых форм заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционные болезни у детей. Учебник. 4-е изд. / под ред. В.Н. Тимченко. Санкт Петербург, 2012. С. 526–533.
2. Клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий. Национальное гематологическое общество. 2014. 38 с. Режим доступа: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/13.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-lap.pdf>. Дата обращения: 02.12.2021.
3. Мещерякова И.С., Добровольский А.А., Демидова Т.Н. и др. Трансмиссивная эпидемическая вспышка туляремии в г. Ханты-Мансийске в 2013 году // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. Т. 5. С. 14–20.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва: 2020. 299 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.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.rosпотребнадзор.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.rosпотребнадзор.ru/bytag2/-/>

- asset_publisher/x85V/content/туляремия. Дата обращения: 02.12.2021.
8. Antonitsch L., Weidinger G., Stanek G., et al. Francisella tularensis as the cause of protracted fever. *BMC Infectious Diseases*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 327. DOI: 10.1186/s12879-020-05051-1
 9. Balestra A., Bytyci H., Guillod C., et al. A case of ulceroglandular tularemia presenting with lymphadenopathy and an ulcer on a linear morphoea lesion surrounded by erysipelas // *International Medical Case Reports Journal*. 2018. Vol. 11. P. 313–318. DOI: 10.2147/IMCRJ.S178561
 10. Caspar Yv., Maurin M. Francisella tularensis Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained *In vitro* and in Animal Models // *Front Cell Infect Microbiol*. 2017. Vol. 7. P. 122. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00122
 11. Claviez A., Behrends U., Grundmann T., et al. Lymphknotenvergrößerung. Die Leitlinie (Fünfte Fassung). AWMFonline: 2020. Режим доступа: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/LL/025-020.html>. Дата обращения: 02.12.2021.
 12. Darmon-Curti A., Darmon F., Edouard S., et al. Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017 // *Open Forum Infectious Diseases*. 2020. Vol. 7, No. 11. P. ofaa440. DOI: 10.1093/ofid/ofaa440
 13. Hestvik G., Warns-Petit E., Smith A.L., et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: A review // *Epidemiology and Infection*. 2014. Vol. 143, No. 10. P. 137–160. DOI: 10.1017/S0950268814002398
 14. Lang S., Kansy B. Cervical lymph node diseases in children // *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014. Vol. 13. P. Doc08. DOI: 10.3205/cto000111
 15. Mani Rinosh J., Morton Rebecca J., Kenneth D. Ecology of Tularemia in Central US Endemic Region // *Current Tropical Medicine Reports*. 2016. Vol. 3. P. 75–79. DOI: 10.1007/s40475-016-0075-1
 - по надзору в сфере зашхиты прав потребитеlej i blagopoluchija cheloveka. Moscow; 2020. 299 p. (In Russ.) Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933
 5. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Respublike Karelija v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad / Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Respublike Karelija. Petrozavodsk; 2020. 173 p. (In Russ.)
 6. Syrova NA, Tereshkina NE, Devdariani ZL. Current State of Tularemia Immunodiagnosics. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2008;(3):12–15. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2008-3(97)-12-15
 7. Tuljaremiya. Upravlenie Rospotrebnadzora po respublike Marij Jel. Jepidemiologicheskij nadzor. Available from: http://12.rospotrebnadzor.ru/bytag2/-/asset_publisher/x85V/content/туляремия. (In Russ.)
 8. Antonitsch L., Weidinger G., Stanek G., et al. Francisella tularensis as the cause of protracted fever. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):327. DOI: 10.1186/s12879-020-05051-1
 9. Balestra A, Bytyci H, Guillod C, et al. A case of ulceroglandular tularemia presenting with lymphadenopathy and an ulcer on a linear morphoea lesion surrounded by erysipelas. *International Medical Case Reports Journal*. 2018;11:313–318. DOI: 10.2147/IMCRJ.S178561
 10. Caspar Yv, Maurin M. Francisella tularensis Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained *In vitro* and in Animal Models. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:122. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00122
 11. Claviez A, Behrends U, Grundmann T, et al. Lymphknotenvergrößerung. Die Leitlinie (Fünfte Fassung). AWMFonline: 2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/LL/025-020.html> (In German)
 12. Darmon-Curti A, Darmon F, Edouard S et al. Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(11):ofaa440. DOI: 10.1093/ofid/ofaa440
 13. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith A.L, et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: A review. *Epidemiology and Infection*. 2014;143(10):137–160. DOI: 10.1017/S0950268814002398
 14. Lang S, Kansy B. Cervical lymph node diseases in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2014;13: Doc08. DOI: 10.3205/cto000111
 15. Mani Rinosh J, Morton Rebecca J, Kenneth D. Ecology of Tularemia in Central US Endemic Region. *Current Tropical Medicine Reports*. 2016;3:75–79. DOI: 10.1007/s40475-016-0075-1

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 obshchestvo. 2014. 38 p. (In Russ.) Available from: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/13.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-lap.pdf>
3. Meshherjakova IS, Dobrovol'skij AA, Demidova TN, et al. Transmissible epidemic outbreak of tularemia in Khanty-Mansiysk in 2013. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2014;(5):14–20. (In Russ.)
4. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad / Federal'naja sluzhba

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

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

◆ Information about the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Поступила: 11.08.2021

Одобрена: 23.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

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

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

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

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

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

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

Received: 11.08.2021

Revised: 23.09.2021

Accepted: 27.10.2021

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка С., 36 лет, с 2017 г. проходит лечение с диагнозом женское бесплодие по мужскому фактору. В 2018 г. после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) была неразвивающаяся беременность в 8–9 недель с выскабливанием полости матки. В 2019 г. при 4-й беременности (криоЕТ) кесарево сечение (КС) на 28-й неделе беременности по поводу хронической плацентарной недостаточности с тяжелыми нарушениями кровотока в плаценте, неиммунной водянки плода (2-сторонний гидроторакс, гидроперикард и др.).

Ребенок при рождении 1200 г, 35 см, оценка по Апгар 1/2 балла, умер на 7-е сутки. При операции в связи с кровотечением пациентке выполнена билатеральная перевязка восходящих ветвей маточных артерий. Кровопотеря составила 2500 мл, возмещена аутокровью при аппаратной реинфузии, донорской кровью и плазмой. В 2020 г. диагностирована несостоятельность послеоперационного рубца на матке после КС, выполнена метропластика несостоятельного рубца на матке.

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

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

Протокол эмбриолога по получению сперматозоидов мужа

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У данной пары с бесплодием факторы риска неблагоприятного исхода при выполнении ЭКО присутствовали как со стороны мужчины (гипогонадизм, криптозооспермия, ретроградная эякуляция), так и женщины (соматические болезни, бесплодие,

рубец на матке). В результате высококвалифицированного выполнения программы ВРТ и ведения пациентки наступившая беременность завершилась благополучным перинатальным исходом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

7. Malossini G., Ficarra V., Caleffi G. Retrograde ejaculation // *Arch Ital Urol Androl.* 1999. Vol. 71, No. 3. P. 185–196.
 8. Thonneau P., Bujan L., Multigner L., Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review // *Hum Reprod.* 1998. Vol. 13, No. 8. P. 2122–2125. DOI: 10.1093/humrep/13.8.2122
 9. Yavetz H., Yogev L., Hauser R., et al. Retrograde ejaculation // *Hum Reprod.* 1994. Vol. 9, No. 3. P. 381–386. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138513
- REFERENCES**
1. Arzhanova ON, Paikacheva YuM, Ruleva AV, et al. Causes of patients' obstetric complications after ART. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(3):25–33. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD66325-33
 2. Bupalova ON, Butenko MG, Bakleycheva MO, et al. Efficacy of progestogens in the management of threatened miscarriage in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(1):47–54. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-47-54
 3. Misharina EV, Yarmolinskaya MI. Primenenie vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii u patsientok s sakharnym diabetom 2-go tipa. *Obshcherossiiskii seminar "Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontraversii".* Sochi; 2019. P. 29–30. (In Russ.)
 4. Solomatina AA, Mihaleva ML, Khamzin IZ, et al. Ovarian reserve and endometrial receptivity in patients after organ-sparing surgeries for ovarian endometriotic cysts. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(1):64–70. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-64-70
 5. Braude PR, Ross LD, Bolton VN, Ockenden K. Retrograde ejaculation: a systematic approach to non-invasive recovery of spermatozoa from post-ejaculatory urine for artificial insemination. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(1): 76–83. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb02257.x
 6. La Vignera S, Condorelli RA, Balercia G, et al. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian Journal of Andrology.* 2013;15(2):221. DOI: 10.1038/aja.2012.118
 7. Malossini G, Ficarra V, Caleffi G. Retrograde ejaculation. *Arch Ital Urol Androl.* 1999;71(3):185–196.
 8. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod.* 1998;13(8):2122–2125. DOI: 10.1093/humrep/13.8.2122
 9. Yavetz H, Yogev L, Hauser R, et al. Retrograde ejaculation. *Hum Reprod.* 1994;9(3):381–386. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138513

◆ Информация об авторах

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

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

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

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

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

◆ Information about the authors

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

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

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

Larisa A. Romanova – Deputy Chief Physician for Obstetrics and 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

◆ Информация об авторах

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

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

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

◆ Information about the authors

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

Vladimir V. Vetrov – MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Chief Neonatology with Course of Obstetric and Gynecology, Chief Cabinet Efferent Therapy in Center 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



ФОРМИРОВАНИЕ ДИСКУРСИВНЫХ НАВЫКОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© И. Балчюниене, А.Н. Корнев

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

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

Поступила: 17.08.2021

Одобрена: 23.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

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

© Ingrida Balčiūnienė, Aleksandr N. Kornev

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

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

Received: 17.08.2021

Revised: 23.09.2021

Accepted: 27.10.2021

Numerous studies in language acquisition have been revealed that oral discourse plays a crucial role in cognitive development and communicative development and has an impact on the so-called narrative mind, social intelligence, autobiographic memory, and personal identity. The paper is devoted to the main patterns and mechanisms of the acquisition of oral personal discourse along with the early and preschool age. The paper includes the following 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 реципрокности реплик, поддержание темы разговора;
- 3) владение некоторыми метадискурсивными навыками: в первую очередь — умение прогнозировать, заметить и исправить так называемую коммуникативную неудачу;
- 4) освоение некоторых лингвопрагматических навыков: умение понимать и порождать разные речевые акты, умение учитывать социальные параметры собеседника.

1.1. Создание структуры интеракции в ПР

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

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

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

Лонгитюдные исследования выявили, что умение правильно завершить разговор осваивается

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

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

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

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

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

1.4. С самого начала усвоения устного дискурса у детей формируются две группы лингвопрагматических навыков: 1) умение модифицировать речь в зависимости от социальных характеристик собеседника (возраст, пол, степень знакомства и др.) и степени официальности/непринужденности общения; 2) умение понимать и продуцировать отдельные речевые акты. Однако этот процесс является длительным и сложным.

Умение модифицировать речь в зависимости от социальных характеристик собеседников заметно уже у двухлетнего ребенка: в разговоре со взрослым ребенок пользуется косвенными указаниями

(indirect requests), а в разговоре со сверстниками предпочитает употреблять прямые (direct requests) [25], то есть учитывает параметр возраста собеседника. Одновременно с этим формируется навык модифицирования речи в зависимости от семейного статуса собеседника: в разговоре с отцом ребенок использует больше фраз вежливости, чем в разговоре с мамой [26]. Позже появляется навык модифицировать речь с учетом социальной роли: в ролевой игре «врач – пациент» ребенок модифицирует свою речь в зависимости от исполняемой роли [26]. На 3–4-м годах жизни дети уже способны учитывать степень официальности/непринужденности общения [6, 26], однако умение комплексно применять лингвопрагматические навыки у ребенка начинает проявляться только ближе к 6 годам [23].

Особенных лингвопрагматических навыков требует усвоение указаний (directives) и их отдельных субкатегорий: пожеланий, просьб, требований и др. С одной стороны, стоит задача заставить собеседника выполнить требуемое, а с другой стороны — сделать это в соответствии с принятыми в конкретной культуре правилами социального поведения [26]. Указания усваиваются раньше остальных речевых актов: еще на доречевом этапе ребенок весьма удачно выражает указания жестами (жест «дай-дай»), позже начинает сопровождать их вокализацией с определенной интонацией. На вербальном этапе ребенок выражает указания комбинацией жеста и названия требуемого объекта. Появляются первые вербальные указания: «дай», «еще» и т. п. На завершающем этапе ребенок усваивает разные косвенные формы указания, после 3-х лет — сопровождает просьбу словом «пожалуйста», может объяснить причину [23]. Шестилетние дети пользуются разными синтаксическими конструкциями указаний, а с 7 лет — модифицируют их в зависимости от конкретного собеседника и ситуации разговора [23]. В разговоре с отцом дети дошкольного возраста употребляют больше указаний, чем в разговоре с мамой [26]. Более темпераментные, активные дети дошкольного возраста употребляют больше прямых форм указаний по сравнению с более спокойными детьми [26]. В разговоре со сверстником девочки дошкольного возраста чаще, чем мальчики, пользуются косвенными формами указаний, кроме того, репертуар данных форм у девочек более широкий, чем у мальчиков. Несмотря на стремительное развитие речевых форм продукции директива, дети долгое время испытывают трудности понимания косвенных форм директива, особенно — вопросов и намеков [26].

2. Становление нарратива

С точки зрения механизмов порождения нарратив является более сложным жанром, чем повседневный разговор. Общение в формате нарратива требует (а) предварительного логического планирования, обеспечивающего связность, и (б) владения языковыми жанровыми средствами, свойственными этому виду дискурса. Примерно с 4 лет дети уже способны создавать простейшие по конструкции нарративы [29, 30] и продолжают совершенствоваться в этом на протяжении всего детства [29]. Среди различных жанров дискурса нарратив наиболее естественно связан с повседневной жизнью [43]. Ключевыми отличительными чертами нарратива являются: а) представление прошлых событий; б) причинно-следственные отношения между событиями; в) временные отношения в последовательности событий [30].

2.1. Строение структуры нарратива — один из самых важных параметров зрелости и качества нарратива [30]. При анализе его структуры обычно обсуждаются три показателя: общая структура рассказа (story structure), завершенность сюжетных линий (episode completeness) и продукция слов, означающих внутреннее состояние (internal state terms) героев нарратива. Предполагается, что структура нарратива и завершенность сюжетных линий проявляют способность программировать сюжет, строить согласованно организованный текст в соответствии с временной последовательностью и логическими отношениями между событиями. Двухлетние дети, выполняя просьбу составить рассказ по серии сюжетных картинок, способны прокомментировать каждую картинку (назвать героя, выполняемое действие), но не умеют связать данные комментарии в одну последовательность («Здесь идет собака. Здесь сидит кошка. Здесь мальчик» [29]). Тем не менее ученые предлагают рассматривать это как изначальную стадию становления нарратива [13] и называют такой способ рассказывания центрированием (centering), предполагая, что дальше, на следующем этапе становления нарратива, комментарии обростут 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, перечисленные 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 (пропуская действие), цели и действия (пропуская результат),

или ограничиваются названием действия, не связывая его ни с целью, ни с результатом [34, 35, 49].

Кроме общей структуры и завершенности сюжетных линий, информативным параметром зрелости нарратива является наличие слов, означающих внутреннее состояние героев. Авторы связывают этот параметр с теорией психического (Theory of Mind), подразумевающей способность ребенка понять перцептивные («увидел», «услышал»), физиологические («устал», «проголодался»), жизнедеятельностные («живой»), эмоциональные («веселый», «сердитый») и интрапсихические («придумал», «захотел») категории, характеризующие героев нарратива [34, 52]. Первые концепты внутреннего состояния (некоторые перцептивные и эмоциональные категории) дети усваивают в 2-3-летнем возрасте, позже начинает формироваться понимание интрапсихических категорий, одновременно расширяется спектр концептов внутри каждой категории. Однако в дошкольном возрасте дети еще не всегда правильно понимают концепты внутреннего состояния, которые сами же называют [52]. Предполагается, что самое активное развитие понимания внутреннего состояния (как своего, так и других) происходит в старшем дошкольном возрасте и младшем школьном возрасте [41]; следовательно, спонтанное название 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 патофизиологии 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 ответственность своего авторства международным критериям ИСМЖЕ (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-113-50354.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин В.А., Виленская Г.А., Дандарова Ж.К., и др. Психология человека от рождения до смерти: младенчество, детство, юность, взрослость, старость / под ред. А.А. Реан. Санкт-Петербург: Президент-Нева, 2002. 656 с.
2. Балчюниене И., Корнев А.Н. Нарушение плавности речи в нарративе: данные литовско- и русскоговорящих дошкольников // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 142–146. DOI: 10.17816/PED71142-146
3. Выготский Л.С. Собрание основных работ / под ред. В.В. Давыдова. Москва: Педагогика, 1982.
4. Исаев Д.Н. Детская медицинская психология: психологическая педиатрия. Санкт-Петербург: Речь, 2004. 384 с.
5. Исенина Е.И. Проблемы развития диалога у детей раннего возраста. Психолингвистический анализ слова и текста. Иваново, 1989.
6. Корнев А.Н. Ребенок на перекрестке двух субкультур: освоение дискурсивных практик в детском возрасте // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 3. С. 28–43.
7. Корнев А.Н., Балчюниене И. Формирование жанрового репертуара устного персонального дискурса у детей 4–6 лет: лонгитюдное исследование // Психолингвистические аспекты изучения речевой деятельности. 2021. № 19. С. 60–71. DOI: 10.26170/2411-5827_2021_19_05
8. Лисина М.И. Проблемы онтогенеза общения. Москва: Педагогика, 1986. 144 с.
9. Рубинштейн С.Л. Основы общей психологии: учебное пособие. Санкт-Петербург: Питер, 2007. 720 с.
10. Седов К.Ф. Дискурс и личность. Москва: Лабиринт, 2004. 320 с.
11. Слобин Д. Когнитивные предпосылки развития грамматики // Психолингвистика / под ред. А.М. Шахнарович. Москва, 1984. С. 143–207.
12. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Санкт-Петербург: Питер, 2007. 272 с.
13. Applebee A. The Child's Concept of Story: Ages Two to Seven. Chicago: University of Chicago Press, 1978.
14. Balčiūnienė I. Pokalbio struktūros analizė kalbos įsisavinimo požiūriu: dissertation. Kaunas, 2009.
15. Balčiūnienė I., Kornev A.N. Linguistic disfluency in children discourse: Language limitations or executive strategy? Computational Linguistics and Intellectual Technologies // Proceedings of the International Conference «Dialogue». 2016. P. 59–72.
16. Bates E., Thal D., Finlay B.L., Clancy B. Early language development and its neural correlates. In: Boller F., Segalowitz S.J., Rapin I., editors. Handbook of Neuropsychology. 2nd ed. 2002. Vol. 8. P. 109–176.
17. Bishop D.V.M., Donlan C. The role of syntax in encoding and recall of pictorial narratives. Evidence from specific

- language impairment // *Brit J Dev Psychol*. 2005. Vol. 23, No. 1. P. 25–46. DOI: 10.1348/026151004X20685
18. Bishop D.V.M., Nation K., Patterson K. Language in developmental and acquired disorders: Converging evidence for models of language representation in the brain // *Phil Trans R Soc*. 2014. Vol. 339. DOI: 10.1098/rstb.2012.0403
 19. Bruner J.S. From communication to language – a psychological perspective // *Cognition*. 1975. Vol. 3. No. 3. P. 255–287. DOI: 10.1016/0010-0277(74)90012-2
 20. Bruner J.S. The ontogenesis of speech acts // *J Child Lang*. 1975. Vol. 2, No. 1. P. 1–19. DOI: 10.1017/S0305000900000866
 21. Bruner J.S. Life as narrative // *Soc Res*. 2004. Vol. 71. P. 691–710.
 22. Carlson S.M., Davis A.C., Leach J.G. Less is more: Executive function and symbolic representation in preschool children // *Psychol Sci*. 2005. Vol. 16, No. 8. P. 609–616. DOI: 10.1111/j.1467-9280.2005.01583.x
 23. Clark E.V. *First Language Acquisition*. Cambridge: CUP, 2009. DOI: 10.1017/CBO9780511806698
 24. Duinmeijer I., de Jong J., Scheper A. Narrative abilities, memory and attention in children with a specific language impairment // *Int J Lan Comm Dis*. 2012. Vol. 47, No. 5. P. 542–555. DOI: 10.1111/j.1460-6984.2012.00164.x
 25. Ervin-Tripp S. Wait for me, Roller-skate. In: Ervin-Tripp S., Mitchell-Kernan C., editors. *Child Discourse. Language, Thought, and Culture: Advances in the Study of Cognition*. NY: Academic Press, 1977. P. 165–188.
 26. Foster S.H. *The Communicative Competence of Young children: A Modular Approach*. London: Longman, 1990. 238 p.
 27. Furman R., Özyürek A. Development of interactional discourse markers: Insights from Turkish children's and adults' oral narratives // *J Pragmatics*. 2007. Vol. 39, No. 10. P. 1742–1757. DOI: 10.1016/j.pragma.2007.01.008
 28. Halliday M.A.K., Hasan R. *Cohesion in English*. London: Longman UK Group Ltd, 1976.
 29. Hedberg N.L., Stoel-Gammon C. Narrative analysis: clinical procedures // *Top Lang Disord*. 1986. Vol. 7, No. 1. P. 58–69. DOI: 10.1097/00011363-198612000-00008
 30. Hughes D.L., McGillivray L., Schmidek M. *Guide to Narrative Language: Procedures for Assessment*. Austin: Pro-Ed, 1997.
 31. Johnston J.R. *Thinking about Language: Research to Practice*. Eau Claire: Thinking Publications, 2006.
 32. Justice M., Bowles R.P., Kaderavek J.N., et al. The index of narrative microstructure: A clinical tool for analyzing school-aged children's narrative performances // *Am J Speech-Lang Pat*. 2006. Vol. 15, No. 2. P. 177–191. DOI: 10.1044/1058-0360(2006/017)
 33. Kertoy M.K., Klupeel Vetler D. The effect of conversational setting on topic continuation in mother-child dyads // *J Child Lang*. 1995. Vol. 22, No. 1. P. 73–88. DOI: 10.1017/S0305000900009636
 34. Kornev A.N., Balčiūnienė I. Fictional narrative as a window to discourse development: A psycholinguistic approach. In: Badio J., editor. *Events and Narratives in Language*. Frankfurt am Main: Peter Lang Publishing, 2017. P. 171–188.
 35. Kornev A.N., Balčiūnienė I. Verbal explication of (intra-)interevent causal relations in the story-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 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., Kyratzis A., Guo J., editors. *Social Interaction, Social Context, and Language: Essays in Honor of Susan Ervin-Tripp*. Erlbaum, 1996.
 44. Nicolopoulou A., Brockmeyer C., de Sá A., Ilgaz H. Narrative performance, peer-group culture, and narrative development in a preschool classroom. In: Cekaite A., Blum-Kulka Sh., Grover V., Teubal E., editors. *Children's Peer Talk: Learning from Each Other*. Cambridge: CUP, 2014. P. 42–62. DOI: 10.1017/CBO9781139084536.006
 45. Ochs E.K., Schieffelin B.B. Language acquisition and socialization: Three developmental stories and their implications. In: Schweder A.A., LeVine R.A., editors. *Culture Theory: Essays on Mind, Self, and Emotion*. Cambridge: CUP, 1986. P. 276–320.

46. Pearson B.Z., de Villiers P.A. Discourse, narrative, and pragmatics. In: Brown K., Lieven E., editors. *Encyclopedia of Language and Linguistics*. 2nd ed. Oxford: Elsevier, 2006. P. 686–693. DOI: 10.1016/B0-08-044854-2/00841-5
47. Peterson C.L., Dodsworth P.A. Longitudinal analysis of young children's cohesion and noun specification in narratives // *J Child Lang*. 1991. Vol. 18, No. 2. P. 397–415. DOI: 10.1017/S0305000900011120
48. Shatz M., Watson O'Reilly A. Conversational or communicative skill? A reassessment of two-years-old's behavior in miscommunication episodes // *J Child Lang*. 1990. Vol. 17, No. 1. P. 131–146. DOI: 10.1017/S0305000900013143
49. Stein N.L., Albro E.R. Building complexity and coherence: Children's use of goal-structured knowledge in telling stories. In: Bamberg M., editor. *Narrative Development: Six Approaches*. Mahwah: Erlbaum, 1997. P. 5–44.
50. Swets B.J., Matthew E., Gerrig R.J. Individual differences in the scope of speech planning: Evidence from eye-movements // *Lang Cogn*. 2014. Vol. 6, No. 1. P. 12–44. DOI: 10.1017/langcog.2013.5
51. Tannen D. Gender differences in conversational coherence: Physical alignment and topical cohesion. In: Dorval B., editor. *Conversational Organization and its Development*. NJ: Ablex Publishing Corporation, 1990. P. 167–205.
52. Tarchi C., Bigozzi L., Pinto G. The influence of narrative competence on mental state talk in kindergarten and primary school children // *Brit J Dev Psychol*. 2019. Vol. 37, No. 4. P. 535–550. DOI: 10.1111/bjdp.12295
53. Tulviste T., Tõugu P., Keller H., et al. Children's and mothers' contribution to joint reminiscing in different sociocultural contexts. Who speaks and what is said // *Infant Child Dev*. 2016. Vol. 25, No. 1. P. 43–63. DOI: 10.1002/icd.1921
54. Ullman M.T. The declarative/procedural model of lexicon and grammar // *J Psycholinguist Res*. 2001. Vol. 30, No. 1. P. 37–69. DOI: 10.1023/a:1005204207369
5. Isenina E.I. *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 deyatel'nosti*. 2021;(19):60–71. (In Russ.) DOI: 10.26170/2411-5827_2021_19_05
8. Lisina M.I. *Problemy ontogeneza obshcheniya*. Moscow: Pedagogika, 1986. 144 p. (In Russ.)
9. Rubinshtein S.L. *Osnovy obshchei psikhologii: uchebnoe posobie*. Saint Petersburg: Piter, 2007. 720 p. (In Russ.)
10. Sedov K.F. *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 V.V., 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

REFERENCES

1. Averin VA, Vilenskaya GA, Dandarova ZhK, et al. *Psikhologiya cheloveka ot rozhdeniya do smerti: mladenchestvo, detstvo, yunost', vzroslost', starost'*. Rean AA, editor. Saint Petersburg: Prezident-Neva, 2002. 656 p. (In Russ.)
2. Balčiūnienė I, Kornev AN. Linguistic Disfluency in Storytelling: Evidence from Lithuanian- and Russian-speaking Preschoolers. *Pediatr (St.-Peterbg.)*. 2016;7(1):142–146. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED71142-146
3. Vygotskii L.S. *Sobranie osnovnykh rabot*. Davydov VV, editor. Moscow: Pedagogika, 1982. (In Russ.)
4. Isaev DN. *Detskaya meditsinskaya psikhologiya: psikhologicheskaya pediatriya*. Saint Petersburg: Rech', 2004. 384 p. (In Russ.)

- 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, Kyrtzias A, Guo J, editors. *Social Interaction, Social Context, and Language: Essays in Honor of Susan Ervin-Tripp*. Erlbaum, 1996.
 44. Nicolopoulou A, Brockmeyer C, de Sá A, Ilgaz H. Narrative performance, peer-group culture, and narrative development in a preschool classroom. In: Cekaite A, Blum-Kulka Sh, Grover V, Teubal E, editors. *Children's Peer Talk: Learning from Each Other*. Cambridge: CUP, 2014. P. 42–62. DOI: 10.1017/CBO9781139084536.006
 45. Ochs EK, Schieffelin B.B. Language acquisition and socialization: Three developmental stories and their implications. In: Schweder AA, LeVine RA, editors. *Culture Theory: Essays on Mind, Self, and Emotion*. Cambridge: CUP, 1986. P. 276–320.
 46. Pearson BZ, de Villiers PA. Discourse, narrative, and pragmatics. In: Brown K, Lieven E, editors. *Encyclopedia of Language and Linguistics*. 2nd ed. Oxford: Elsevier, 2006. P. 686–693. DOI: 10.1016/B0-08-044854-2/00841-5
 47. Peterson CL, Dodsworth PA. longitudinal analysis of young children's cohesion and noun specification in narratives. *J Child Lang.* 1991;18(2):397–415. DOI: 10.1017/S0305000900011120
 48. Shatz M, Watson O'Reilly A. Conversational or communicative skill? A reassessment of two-years-old's behavior in miscommunication episodes. *J Child Lang.* 1990;17(1):131–146. DOI: 10.1017/S0305000900013143
 49. Stein NL, Albro ER. Building complexity and coherence: Children's use of goal-structured knowledge in telling stories. In: Bamberg M, editor. *Narrative Development: Six Approaches*. Mahwah: Erlbaum, 1997. P. 5–44.
 50. Swets BJ, Matthew E, Gerrig RJ. Individual differences in the scope of speech planning: Evidence

- from eye-movements. *Lang Cogn.* 2014;6(1):12–44. DOI: 10.1017/langcog.2013.5
51. Tannen D. Gender differences in conversational coherence: Physical alignment and topical cohesion. In: Dorval B, editor. *Conversational Organization and its Development*. NJ: Ablex Publishing Corporation, 1990. P. 167–205.
52. Tarchi C, Bigozzi L, Pinto G. The influence of narrative competence on mental state talk in kindergartens 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. (Psychol.), 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 представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы <http://gpma.ru/science/pediatr/>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать

договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы <http://gpma.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, 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 общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. Список литературы. В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...», и др.» или «...», et al.). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

- Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер);страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnoy mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.**

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая

должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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